

Longitudinale funktionelle MRT Bildgebungsstudie zur Untersuchung der Auswirkungen eines forcierten Sporttrainings auf die zentrale Schmerzverarbeitung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Ahmed Emtair Muftah Othman

Sirt/Libyen

2014

**Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn**

- 1. Gutachter: Univ. Prof. Dr. med. Henning Boecker**
- 2. Gutachter: Univ. Prof. Dr. med. Frank Jessen**

Tag der Mündlichen Prüfung: 26.05.2014

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik
FE Klinische Funktionelle Neurobildgebung
Abteilungsleiter: Univ. Prof. Dr. med. Henning Boecker
Direktor der Klinik: Univ. Prof. Dr. med. H.H. Schild**

Meinen lieben Eltern in ewiger Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung.....	8
1.1 Zielsetzung der Arbeit	10
1.2 Schmerzen als multidimensionales Sinneserleben	11
1.2.1 Vom Nozizeptor zum Gehirn	13
1.2.2 Die Schmerzmatrix.....	14
2. Methoden, Material und Experimentaldesign	22
2.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie	22
2.2 Experimentaldesign.....	25
2.2.1 Körperliche Untersuchung und Leistungsdiagnostik	25
2.2.2 Neuropsychologische Erhebung	26
2.2.3 Urinproben zur Untersuchung auf von extern zugeführte Opiate	26
2.2.4 Erfassung der Fühl- und Schmerzschwellen	27
2.2.5 Hitzeschmerz-fMRT	28
2.2.6 Subjektive Schmerzbewertung.....	36
2.3 Probanden.....	37
2.3.1 Initialkollektiv	38
2.3.2 Finale Gruppe	38
3. Ergebnisse.....	41
3.1 Körperliche Untersuchung und Leistungsdiagnostik	41
3.2 Neuropsychologische Erhebung	42
3.3 Urinproben zur Untersuchung auf Opiate.....	42
3.4 Fühl- und Schmerzschwellen	42
3.5 Schmerz-fMRT	44

3.5.1 Gruppeneffekte	45
3.5.2 Konjunktionsanalyse	49
3.5.3 Interaktionsanalyse	50
3.5.4 Post-hoc Analysen	52
3.6 Schmerzevaluation.....	55
4. Diskussion	57
4.1 Methodenkritik.....	64
4.2 Ausblick.....	64
5. Zusammenfassung	66
6. Abbildungsverzeichnis	68
7. Tabellenverzeichnis	69
8. Literaturverzeichnis	70
9. Danksagung.....	82

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACC	Anterior Cingulate Cortex (Anteriorer Gyrus cinguli)
ANOVA	Analysis of Variances (Varianzanalyse)
BDI	Beck Depressionsinventar
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent (Abhängig vom Blutoxygenierungsgehalt)
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex (Dorsolateraler präfrontaler Kortex)
DLPT	Dorsolaterales pontines Tegmentum
DSHS	Deutsche Sporthochschule Köln
EHI	Edinburgh Handedness Inventory (Edinburgh Händigkeitinventar)
EPI	Echoplanar Imaging (Echoplanare Bildgebung)
[18F]FDPN	[18F]Diprenorphin
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Familywise Error
FWHM	Full Width at Half Maximum (Halbwertsbreite)
GLM	General Linear Model (Allgemeines Lineares Modell)
HRF	Hemodynamic Response Function (Hämodynamische Antwortfunktion)
IASP	International Association for the Study of Pain
IQ	Intelligenzquotient
M1	Primär motorischer Kortex
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
MPQ	McGill Pain Questionnaire
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OFC	Orbitofrontal Cortex (Orbitofrontaler Kortex)
PAG	Periaquäduktale Grau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Prefrontal cortex (Präfrontaler Kortex)
PMC	Premotor Cortex (Prämotorischer Kortex)
rCBF	Regional Cerebral Blood Flow (Regionaler zerebraler Blutfluss)
RF	Ruheherzfrequenz (P)
RRdia	diastolischer Blutdruck
RRsys	systolischer Blutdruck
RVM	Rostroventrale Medulla
SI	Primär somatosensorischer Kortex
SII	Sekundär somatosensorischer Kortex
SMA	Supplementary Motor Area (Supplementär motorische Area)
SNR	Signal to Noise Ratio (Signal-Rausch-Verhältnis)
STT	Spinothalamic tract
T1	Erster Untersuchungszeitpunkt
T2	Zweiter Untersuchungszeitpunkt
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
(V)MPFC	(Ventro)medialer präfrontaler Kortex
VO ₂ max	Maximale muskuläre Sauerstoffaufnahme pro Minute
WST	Wortschatztest

1. Einleitung

Ausdauertraining führt bei vielen Sportlern neben positiven Einflüssen auf kognitiv-attentionale Prozesse (Review zu diesem Thema: Hillman et al., 2008) zu nachhaltigen psychophysischen Effekten, bei welchen den opioidergen, dopaminergen und serotonergen Transmittersystemen eine besondere Bedeutung zuzukommen scheint. Zu den durch Sport induzierten psychophysischen Effekten zählen u.a. Affektmodulation (Herring et al., 2012), Stressreduktion (Berger und Owen, 1988; Salmon, 2001), Anxiolyse (Petruzzello et al., 1991) sowie Modulation der Schmerzverarbeitung (Janal, 1985). Die akuten antinozizeptiven Effekte von Sport wurden bereits in vielen Arbeiten untersucht (Review zu diesem Thema: Koltyn, 2000), wobei erstmalig erhöhte Schmerzschwellen unmittelbar nach einer langen Ausdauerlaufbelastung vor über 30 Jahren publiziert wurden (Black et al., 1979). Im Laufe der letzten drei Dezennien konnten solche antinozizeptiven Effekte in Tier- und Humanexperimenten bei verschiedenen Ausdauersportarten wie Laufen, Radfahren und Schwimmen untermauert werden: Humanuntersuchungen zeigen erhöhte Schmerzschwellen sowie erniedrigte Schmerzevaluationen bei Sportlern im Vergleich zu Nichtsportlern (Droste et al., 1991; Janal et al., 1994). Dazu passend bestehen anekdotische Berichte, dass Marathonläufer trotz Verletzungen im Wettkampf mit reduziertem subjektivem Schmerzerleben bis ins Ziel laufen können. Auch stumme myokardiale Ischämien kommen bei Sportlern häufiger vor als bei Nichtsportlern (Sheps et al., 1987) und werden als Zeichen einer reduzierten Schmerzwahrnehmung gedeutet. Im Tierversuch erhöhen Schwimmen und Laufen die Schmerztoleranz bei Ratten (Blustein et al., 2006; Shyu et al., 1982).

Seit längerer Zeit wird die Rolle endogener Opiate im Rahmen der Schmerz- und Affektmodulation durch Ausdauersport beforscht (Farrell, 1985). Im Tierexperiment führt forciertes Lauftraining bei Ratten zu erhöhten Plasma-Endorphin-Spiegeln und induziert Zunahmen der Dynorphin-mRNA-Expression, welche in ihrer Effektstärke mit denen nach Kokain- oder Morphin-Gabe vergleichbar sind (Tendzegolskis et al., 1991). Mittels Naloxon, einem Opiat-Rezeptorantagonisten, lassen sich die akuten antinozizeptiven

Effekte von Sport attenuieren, was eine opioiderge Beteiligung an den Sport-induzierten antinozizeptiven Mechanismen unterstützt (Shyu et al., 1982; Bement und Sluka, 2005). Auch werden die Verhaltenseffekte exogen applizierter Opiate nach akuter sportlicher Tätigkeit abgeschwächt (Kanarek et al., 1998; Mathes und Kanarek, 2001), was durch eine Kreuztoleranz exogener und endogener Opiate (u.a. Endorphine) erklärt werden kann. Schließlich zeigen sich in einer Vielzahl von Humanuntersuchungen erhöhte Plasma β -Endorphin-Konzentrationen nach akuten Sport Interventionen, welche wir kürzlich in einer Metaanalyse zusammengefasst und analysiert haben (Boecker et al., 2010). Es gibt aber auch Hinweise auf nichtopioiderge Mechanismen der Schmerzmodulation, vermittelt durch Botenstoffe wie Serotonin (Hoffmann et al., 1990), Kortikotropin (Kemppainen et al., 1990) und NMDA (Marek et al., 1992).

Mit dem Einsatz moderner funktioneller Bildgebungsverfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) ist es heute erstmalig möglich, die zentralnervösen Effekte von Sport in vivo zu untersuchen (siehe Boecker et al., 2012). In einer PET-Ligandenstudie konnten Boecker et al. erstmalig eine opioiderge Freisetzung im Gehirn von Sportlern nachweisen: Diese Liganden-PET Untersuchung zeigte nach einem zweistündigen Ausdauerlauf eine verminderte Bindung des unspezifischen Opioidrezeptorliganden [^{18}F]Diprenorphin ([^{18}F]FDPN) im Vergleich zur Kontrollbedingung (ohne sportliche Belastung). Dieses Ergebnis war mit einer affektiven Modulation der untersuchten Probanden assoziiert. Somit konnte erstmalig nach akutem Sporttraining eine zentralnervöse opioiderge Freisetzung mit entsprechenden Verhaltenseffekten bildgeberisch in Zusammenhang gebracht werden (Boecker et al., 2008). Eine weitere Untersuchung unserer Arbeitsgruppe zeigte mittels fMRT, dass ein 2-stündiges Ausdauersporttraining zu einer akuten Modulation der Hitzeschmerzverarbeitung in affektiven (anteriore Insel, anteriorer Gyrus cinguli (ACC)) und in deszendierenden antinozizeptiven Schmerzarealen (Periaquäduktales Grau (PAG)) führt (Scheef et al., 2012). Damit einhergehend zeigte die Schmerzbewertung mittels des McGill-Pain-Questionnaires (MPQ) eine signifikante Abnahme der affektiven Schmerzkomponente nach Ausdauersport. In der gleichen Untersuchung konnte durch die Messung der peripheren β -Endorphinspiegel eine interindividuell erhöhte β -Endorphin-Konzentration nach der Ausdauerbelastung nachgewiesen werden (Scheef et al., 2012). So lässt sich zusammenfassend

schlussfolgern, dass Ausdauersport zu einer akuten Modulation der zentralen Schmerzperzeption führt, die zumindest partiell durch endogene opioiderge Freisetzen vermittelt wird.

Chronische Effekte von Ausdauersport auf die zentrale Schmerzverarbeitung wurden bisher noch nicht mit bildgebenden Verfahren untersucht. Ein besseres Verständnis der langfristigen Auswirkungen von Ausdauersport auf die Schmerzverarbeitung sollte die Grundlage dafür darstellen, in Zukunft möglicherweise Ausdauersport auch gezielter bei dezidierten Patientengruppen in präventiver und/oder therapeutischer Intention einzusetzen. Für die Untermauerung solcher Ansätze sind kontrollierte longitudinale Untersuchungen unter Anwendung bildgebender Verfahren hilfreich, was im Rahmen der vorliegenden Inauguraldissertation erstmalig bei Nicht-Sportlern unter Anwendung standardisierter Trainings-, Schmerzinterventions- und Bildgebungsverfahren realisiert wurde.

1.1 Zielsetzung der Arbeit

In dieser Inauguraldissertation wurden die chronischen Effekte von regelmäßigem Ausdauersport auf die Hitzeschmerz-Verarbeitung in einer kontrollierten longitudinalen Interventionsstudie mittels fMRT untersucht. Ein Kollektiv von Männern ohne regelmäßige sportliche Betätigung von mindestens zwei Jahren wurde einem individualisierten sechsmonatigen Sportprogramm unterzogen. Die Untersuchungen mittels fMRT erfolgten vor Beginn und nach Ende des Sporttrainings und wurden im Rahmen der kontrollierten longitudinalen Erhebung mit einem Kontrollkollektiv ohne ein solches Sporttraining verglichen. Ziel der Studie war es, einen möglichen langfristig-modulierenden Einfluss von regelmäßigem Ausdauersport auf das menschliche Schmerznetzwerk bildgeberisch zu untersuchen und somit die zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen als Grundlage für potentielle klinisch-therapeutische Anwendungen von regelmäßigem Ausdauersport bei Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen aufzudecken. Erwartet wurden Modulationen in Regionen der

affektiven Schmerzverarbeitung, insbesondere der Inselregion, aber auch möglicher Weise in Regionen des antinozizeptiven Systems (Scheef et al., 2012).

1.2 Schmerzen als multidimensionales Sinneserleben

Der französische Philosoph Descartes beschrieb die Schmerzentstehung in seiner 1664, 30 Jahre posthum erschienenen Schrift „De homine“ („über den Menschen“) anhand seiner häufig reproduzierten Abbildung eines Mannes, der mit seinem Fuß einem Feuer sehr nahe kommt (Abbildung 1) mit folgenden Worten: „Die kleinen bekanntlich schnell bewegten Teilchen des Feuers haben aus sich heraus die Kraft, die betreffende Stelle der Haut des Fußes in Bewegung zu setzen, in dem sie dadurch an der kleinen Faser ziehen, die wie man sieht, dort befestigt ist. Dadurch öffnen sie im gleichen Augenblick den Eingang der Pore, an der diese kleine Faser endet, ebenso wie man in dem Augenblick, in dem man an dem Ende eines Seilzugs zieht, die Glocke zum Klingen bringt, die an dem anderen Ende hängt“ (Descartes, 1632). Descartes thematisierte damit erstmalig das Prinzip der nozizeptiven Informationsübermittlung durch afferente Bahnen zum Gehirn.

Der Schmerz galt lange als eine rein im sensorischen Kortex verarbeitete Dimension, jedoch bereits Anfang des 20. Jahrhunderts konnte diese Vorstellung in Frage gestellt werden: Head und Holmes (1911) beobachteten bei Patienten mit kortikalen Läsionen, insbesondere bei Patienten mit parietalen Läsionen unter Einschluss des primär somatosensorischen Kortex (SI), eine erhaltene Fähigkeit Schmerzen wahrzunehmen. Diese und weitere Beobachtungen führten zur Vorstellung, dass das Schmerzempfinden über weit darüber hinausgehende Hirnregionen vermittelt wird (Head und Holmes, 1911) und entsprechend aus verschiedenen unterschiedlichen Komponenten besteht (s.u.).

Die „International Association for the Study of Pain“ (IASP) definiert Schmerz als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (Pain, 1979).



Abbildung 1: Descartes thematisierte mittels dieser Abbildung in seiner 1664, 30 Jahre posthum erschienenen Schrift „De homine“ („über den Menschen“) erstmalig das Prinzip der nozizeptiven Informationsübermittlung durch afferente Bahnen zum Gehirn. Hier wird ein Mann dargestellt, der mit seinem Fuß dem Feuer sehr nahe kommt. Die Schmerzsignale werden ins Gehirn weitergeleitet, wo sie dann verarbeitet werden.

Der Schmerz wird heute als ein multidimensionales Sinneserleben betrachtet und in mehrere Komponenten unterteilt (Melzack und Casey, 1968; Price, 1988):

- eine sensorisch-diskriminative Komponente, die der Detektion sowie Lokalisation eines Schmerzreizes dient sowie der Abschätzung seiner Intensität,
- eine affektiv-motivationale Komponente, welche die Aversivität/Unangenehmheit des Schmerzempfindens sowie das assoziierte affektive Erleben eines schmerzhaften Reizes umfasst,
- eine kognitive Komponente, welche die bewusste Bewertung des empfundenen Schmerzes in erster Linie hinsichtlich seiner Relevanz und Gefährlichkeit beschreibt,
- eine vegetativ-autonome Komponente, die u.a. zu Puls- und Blutdrucksteigerungen führt,
- eine motorische Komponente, welche die muskulären Antworten auf einen potentiell gewebeschädigenden Reiz beschreibt.

1.2.1 Vom Nozizeptor zum Gehirn

Schmerzhafte Reize aktivieren Schmerzrezeptoren, sogenannte Nozizeptoren. Diese sind freie Nervenendigungen in der Haut oder in den inneren Organen. Im Gegensatz zu anderen sensorischen Rezeptoren haben Nozizeptoren eine hohe Reizschwelle. Als schmerzhaft werden mechanische, thermische oder chemische Reize erlebt, welche die Reizschwelle des Nozizeptors übersteigen und diesen somit aktivieren.

Man unterscheidet multimodale von spezialisierten Nozizeptoren. Multimodale Nozizeptoren reagieren auf unterschiedliche Reize, spezialisierte Nozizeptoren hingegen werden nur durch bestimmte Reizmodalitäten aktiviert (Schmidt et al., 2010).

Die Weiterleitung der Schmerzreize erfolgt über die myelinisierten, schnellen A δ -Fasern und die unmyelinisierten, langsamen C-Fasern. Die Leitgeschwindigkeit der A δ -Fasern beträgt 15 bis 25 m/s, die C-Fasern leiten mit einer Geschwindigkeit von ca. 2 m/s. Die A δ -Fasern sind für die Wahrnehmung des ersten, schnellen und gut lokalisierbaren Schmerzes verantwortlich, während die C-Fasern den zweiten, dumpfen und lang andauernden Schmerz weiterleiten. Der erste Schmerz ist mit einer Dauer von 400-700 ms kürzer als der zweite Schmerz, der 1000 – 1400 ms anhält (Price und Dubner, 1977; Magerl et al., 1999).

Die peripheren Nervenfasern projizieren in das Hinterhorn des Rückenmarks. Dort erfolgt die Umschaltung auf das zweite afferente Neuron (Brooks und Tracey, 2005). Die Axone kreuzen an der Commissura alba und verlaufen über den kontralateralen Tractus spinothalamicus (STT) im Vorderseitenstrang zum Thalamus (Brooks und Tracey, 2005; Craig, 2006), wo die Fasern mit Ursprung in der unteren Extremität medial von den Fasern des Rumpfes und der oberen Extremität angeordnet sind.

1.2.2 Die Schmerzmatrix

Der Einsatz funktioneller Bildgebungsmodalitäten in der Schmerzforschung ermöglicht es, die zerebralen Repräsentationen von Schmerzempfindungen beim Menschen gezielt in vivo zu untersuchen. Erste Arbeiten mittels PET und fMRT stellen tatsächlich Meilensteine im Verständnis der humanen zentralen Schmerzverarbeitung dar: Dabei konnte die ursprüngliche Annahme, dass die zerebrale Schmerzverarbeitung im Wesentlichen aus einer unidirektionalen sensorischen Projektion zum primär sensorischen Kortex besteht (s.o.), ergänzt und erweitert werden (Talbot et al., 1991; Jones et al., 1992; Casey et al., 1994; Davis et al., 1995; Porro et al., 1998; Craig et al., 2000; Price, 2000; Tracey et al., 2000). Konsistente Aktivierungen zeigten sich bildgeberisch in einem weit verzweigten Netzwerk aus somatosensorischen, limbischen, assoziativen und motorischen Arealen (Abbildung 2). Die am häufigsten aktivierten Areale sind dabei der primär sensorische Kortex (SI), der sekundär sensorische Kortex (SII), die Insel, der ACC, der präfrontale Kortex (PFC), der Thalamus und das Zerebellum (Reviews zu diesem Thema: Peyron et al., 2000; Apkarian et al., 2005; Bushnell und Apkarian, 2006; Duerden und Albanese, 2013). Diese Areale werden als sogenannte „Schmerzmatrix“ zusammengefasst (Ingvar, 1999). Die Schmerzmatrix wird dabei in ein laterales und ein mediales Schmerzsystem unterteilt. Diese Aufteilung erfolgt anhand der kortikalen Projektionen der lateralen und medialen thalamischen Kerngruppen und erlaubt eine funktionelle Unterteilung: Das laterale Schmerzsystem (SI, SII, posteriore Insel) verarbeitet in erster Linie die sensorisch-deskriptive Schmerzkomponente (Bushnell et al., 1999; Kanda et al., 2000), während das mediale Schmerzsystem (ACC, anteriore / mittlere Insel) primär für die Verarbeitung der affektiv-motivationalen Schmerzkomponente zuständig ist (Rainville et al., 1997; Vogt et al., 2003; Craig, 2003; Critchley et al., 2004; Singer et al., 2004).

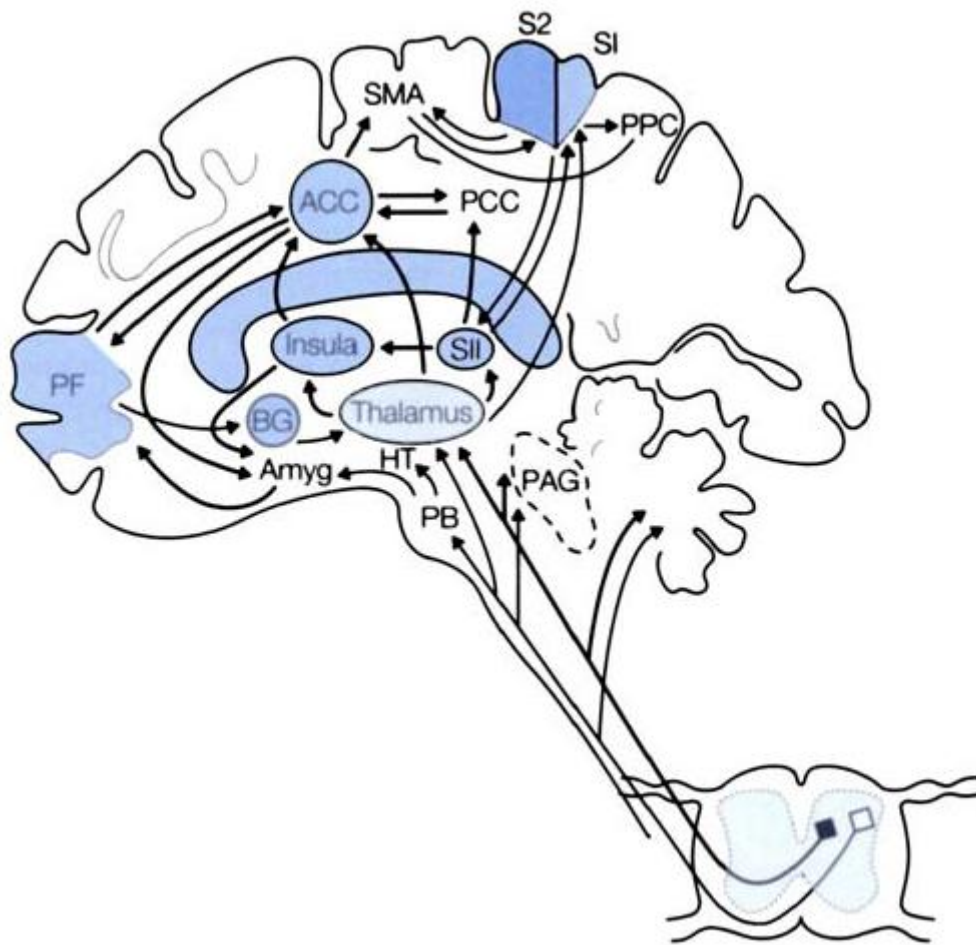


Abbildung 2: Schematische Darstellung der aufsteigenden Schmerzbahnen sowie der kortikalen und subkortikalen Regionen der Schmerzmatrix. ACC: anteriorer Gyrus cinguli; Amyg: Amygdala; BG: Basalganglien; HT: Hypothalamus; PAG: Periaquäduktales Grau; PB: Parabrachialer Nucleus der dorsolateralen Pons; PCC: Posteriorer Gyrus cinguli; PF: Präfrontaler Kortex; PPC: Posteriorer parietaler Komplex; SI und SII: Primär und sekundär somatosensorischer Kortex; SMA: Supplementär motorische Area (aus Price, 2000).

Thalamus

Der Thalamus besitzt eine integrative Funktion für afferente Sinnesreize und wird anatomisch in vier größere Kernregionen eingeteilt: den Ncl. ventralis, den Ncl. anterior, den Ncl. medialis und den Ncl. posterior. Für die Schmerzverarbeitung ist in erster Linie Ncl. posterior relevant. Dieser wird weiter in Untergruppen, die lateralen und medialen Kerngruppen, unterteilt (Hudson, 2000). Die lateralen Kerne des Ncl. posterior projizieren die sensorisch-diskriminativen nozizeptiven Informationen zum primär

sensorischen Kortex (SI) bzw. zum sekundär sensorischen Kortex (SII) und weisen eine somatotope Gliederung auf (laterales Schmerzsystem) (Bingel et al., 2004; Coghill et al., 1999; Ploner et al., 1999). Die medialen Thalamuskerngruppen leiten hingegen affektiv-motivationale Informationen vor allem an die anteriore Insel und an den ACC weiter (mediales Schmerzsystem) (Apkarian et al., 2005; Peyron et al., 2000; Treede et al., 2000).

Somatosensorischer Kortex (SI und SII)

Die Rolle von SI in der zentralen Schmerzverarbeitung wurde anhand einer Vielzahl von Arbeiten belegt (Kanda et al., 2000; Timmermann et al., 2001; Bornhövd et al., 2002; Bingel et al., 2004). SI zeigt in Schmerzexperimenten eine kontralaterale Aktivierung (Treede et al., 2000). Schmerzassoziierte Aktivierungsmuster sind in SI somatotop verteilt (Bingel et al., 2004). SI verarbeitet in erster Linie die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente (Bushnell et al., 1999; Kanda et al., 2000). Die SI-Aktivierung zeigt sich dabei unabhängig von anderen Schmerzkomponenten wie z.B. der affektiv-motivationalen Komponente: In einer PET-Studie wurde die Intensität eines konstanten Schmerzreizes hypnotisch moduliert. Dadurch kam es isoliert in SI zu einer Änderung der Aktivierung (Hofbauer et al., 2001). SI zeigt eine proportionale Aktivierungsintensität zur Höhe des Schmerzreizes: Je höher die Reizintensität, desto höher ist die SI-Aktivierung (Timmermann et al., 2001).

SII zeigt in Schmerzstudien häufig eine bilaterale Aktivierung (Reviews zu diesem Thema: Peyron et al., 2000; Duerden und Albanese, 2013) und verarbeitet ebenfalls primär die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente (Porro et al., 1998; Coghill et al., 1999; Bornhövd et al., 2002; Bingel et al., 2004). Im Gegensatz zu SI zeigt SII keine lineare Abhängigkeit von der Stimulusintensität: Bei Übersteigung der Schmerzschwelle steigt die SII-Aktivierung sprunghaft an (Timmermann et al., 2001). Interessanterweise werden taktile und nozizeptive Informationen in SII in unterschiedlichen neuronalen Verbänden verarbeitet, wohingegen sich in SI überlappende Aktivierungen finden (Ferretti et al., 2003; Treede et al., 2000). Somit scheint SII eine schmerzspezifische Region darzustellen, die primär durch nozizeptive Reize rekrutiert wird (Valet et al., 2010).

Der anteriore Gyrus cinguli (ACC)

Der ACC ist einer der am häufigsten aktivierten Loci in Schmerzexperimenten und verarbeitet vorwiegend die affektiv-motivationale Komponente der Schmerzverarbeitung (mediales Schmerzsystem) (Treede et al., 1999; Peyron et al., 2000; Apkarian et al., 2005; Bushnell und Apkarian, 2006). Die ACC-Aktivierung korreliert stark mit der erwarteten Höhe eines Hitzeschmerzreizes (Koyama et al., 2004). Eine gezielte Untersuchung der affektiv-motivationalen Schmerzkomponente konnte u.a. mittels hypnotischer Suggestion erfolgen. Dabei wurde eine Veränderung der Aktivität vorwiegend im ACC in Abhängigkeit von der hypnotisch suggerierten Unangenehmheit der Schmerzreize beobachtet (Rainville et al., 1997). Ferner lösen empathische Gefühle für Schmerzen anderer Personen eine Aktivierung im ACC aus (Singer et al., 2004). Eine PET-Ligandenaktivierungsstudie von Zubieta et al. zeigte, dass die Besetzung von μ -Opioidrezeptoren im ACC eine negative Korrelation mit Änderungen des Schmerzaffects aufweist (Zubieta et al., 2001). Der zinguläre Kortex scheint auch an der motorischen Planung von Abwehrreaktionen (Peyron et al., 2000; Büchel et al., 2002) sowie an der Lenkung der Aufmerksamkeit auf noxische Reize (Peyron et al., 2000) beteiligt zu sein. Darüber hinaus beteiligen sich einige Anteile des ACC, wie der rostrale ACC (rACC), an Mechanismen der endogenen Schmerzkontrolle (Zubieta et al., 2005; Bingel et al., 2006; Sprenger et al., 2006).

Die Insel

Die Insel ist in Schmerz-Bildgebungsstudien die am meisten aktivierte Region (Reviews zu diesem Thema: Peyron et al., 2000; Apkarian et al., 2005; Duerden und Albanese, 2013) und kann bezüglich der nozizeptiven Funktion in zwei Einheiten unterteilt werden: Die posterodorsale Insel, die vorwiegend eine sensorische Funktion aufweist und somit zum lateralen Schmerzsystem gehört und die anteroventrale Insel, die eine affektiv-motivationale sowie vegetative Funktion aufweist und dem medialen Schmerzsystem zugerechnet wird (Augustine, 1996; Hudson, 2000; Brooks und Tracey, 2005). Somit scheint die Insel eine integrative Funktion für beide Schmerzsysteme zu besitzen (Peyron et al., 2002; Brooks und Tracey, 2005). Beide Anteile zeigen üblicherweise

schmerzbezogene Aktivierungen in funktionellen Bildgebungsstudien (Derbyshire et al., 1997; Peyron et al., 2000; Duerden und Albanese, 2013).

Die posterodorsale Insel erhält thalamokortikale Informationen von den lateralen Kerngebieten des Thalamus und weist Verbindungen zu sensorisch-diskriminativen (SI und SII) sowie zu prämotorischen Arealen auf (Peyron et al., 1999) und scheint, wie SI und SII, eine kodierende Funktion für die Intensität eines Schmerzreizes zu haben (Craig et al., 2000).

Die anteriore Insel erhält nozizeptive Informationen aus den medialen Thalamuskernen. Sie zeigt eine Korrelation mit der Schmerzerwartung und dem schmerzassoziierten Angsterlebnis (Koyama et al., 2004). Ähnlich zum ACC lösen empathische Gefühle für Schmerzen anderer Personen eine Aktivierung der anterioren Insel aus (Singer et al., 2004).

Der präfrontale Kortex (PFC)

Viele Untersuchungen belegen eine schmerzbezogene Aktivierung des PFC und somit seine Beteiligung in der Schmerzverarbeitung (Reviews zu diesem Thema: Peyron et al., 2000; Apkarian et al., 2005; Duerden und Albanese, 2013). Anatomisch ist der PFC eine äußerst komplexe Region und weist unzählige Verbindungen zu anderen Hirnarealen auf, insbesondere aber zum ACC (Hudson, 2000). Dem PFC wird eine Rolle in der Verarbeitung der kognitiven Schmerzkomponente zugesprochen. Läsionsstudien und Bildgebungsstudien belegen die Beteiligung des PFC an schmerzmodulatorischen Prozessen wie Placeboanalgesie (Benedetti et al., 2006; Faria et al., 2008; Lidstone und Stoessl, 2007). Patienten mit präfrontalen Lobotomien zeigen bei Schmerzapplikation eine veränderte kognitive und emotionale Verarbeitung. Dies wird durch eine mangelnde Aufmerksamkeitsfokussierung auf Schmerzreize und eine fehlende Wahrnehmung einer Bedrohung durch den Schmerzreiz erklärt (Price et al., 2006). Im präfrontalen Kortex werden in Schmerz-Bildgebungsstudien in erster Linie der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC), der ventromediale präfrontale Kortex (VMPFC) und der orbitofrontale Kortex (OFC) aktiviert (Peyron et al., 2000).

Motorische Areale

Eine Aktivierung motorischer Areale - wie des primär motorischen Kortex (M1), der supplementär motorischen Area (SMA) und des Zerebellums - wird regelmäßig in Schmerz-Bildgebungsstudien beobachtet. Die SMA ist dabei besonders wichtig für die Planung und Durchführung von muskulären Reflexen auf einen potentiell schädigenden, schmerzhaften Reiz.

Eine SMA-Aktivierung wird nicht nur bei vollstreckten Bewegungen beobachtet, sondern auch bei der Planung von Bewegungsabläufen (Lassen und Ingvar, 1990), d.h. bei "innerer" motorischer Repräsentation. Somit lassen sich schmerzassoziierte SMA-Aktivierungen durch Vorbereitung und Planung von Fluchtbewegungen während der Hitzeschmerzstimulation erklären.

Das Zerebellum wird ebenfalls häufig bei Schmerzexperimenten aktiviert (Peyron et al., 2000; Duerden und Albanese, 2013). Es wird vermutet, dass das Zerebellum neben der motorischen Verarbeitung auch für die kognitive und emotionale Schmerzmodulation eine Rolle spielt (Borsook et al., 2008; Moulton et al., 2010). Die genauen Mechanismen der zerebellären Schmerzverarbeitung sind allerdings bis heute nur unzureichend geklärt.

Das deszendierende antinozizeptive System

Abhängig von Situation, Erwartung, Angst und eigenen Erfahrungen können die gleichen Schmerzreize zu sehr variablen Empfindungen führen (interindividuelle Varianz der Schmerzempfindung). Die Modulation des Schmerzperzeptes wird in entscheidendem Maße durch das deszendierende nozizeptive System vermittelt. Dieses ist ein gut untersuchtes anatomisches Netzwerk, welches eine Modulation der Schmerzverarbeitung (in erster Linie spinal auf Höhe des Hinterhorns) ermöglicht. Kontextabhängig kann das deszendierende nozizeptive System den Schmerz verstärken (Pronozizeption) oder hemmen (Antinozizeption) (Reviews zu diesem Thema: Fields et al., 2006; Tracey und Mantyh, 2007).

Das PAG spielt eine zentrale Rolle in der deszendierenden Schmerzhemmung. Mayer und Price beschrieben 1976 erstmalig im Tierversuch einen analgetischen Effekt nach

PAG-Stimulation (Mayer und Price, 1976). Ähnliche Effekte konnten im Rahmen der Tiefenhirnstimulation auch beim Menschen nachgewiesen werden (Boivie und Meyerson, 1982; Baskin et al., 1986). Tracey et al. konnten in einer Bildgebungsstudie mit Schmerzapplikation eine erhöhte Aktivierung des PAG bei Ablenkung im Vergleich zur Fokussierung der Aufmerksamkeit auf den Schmerzreiz nachweisen (Tracey et al., 2002). Die subjektive Evaluation der applizierten Reize korrelierte reziprok mit der PAG-Aktivität: Ablenkung führte zu einer signifikant erniedrigten Schmerzbewertung, die mit einer erhöhten PAG-Aktivierung einherging. Weitere Bildgebungsstudien belegten die Rolle des PAG in der deszendierenden Antinozizeption (Valet et al., 2004; Tracey und Mantyh, 2007). Im PAG werden ascendierende nozizeptive Informationen mit deszendierenden Einflüssen aus unterschiedlichen Hirnarealen integriert, insbesondere aus dem ACC und aus der Insel (Bandler und Keay, 1996), aber auch aus der Amygdala, dem Hippocampus und aus anderen kortikalen Arealen (Rizvi et al., 1991; Fields et al., 2006). Ferner bestehen Verbindungen zu benachbarten katecholaminergen Kerngebieten (Herbert und Saper, 1992). Besonders starke bidirektionale Verbindungen weist das PAG mit der rostroventralen Medulla (RVM) auf. Die PAG-RVM-Verbindung ist entscheidend für die deszendierende Schmerzmodulation, da das PAG beinahe vollständig über die RVM in das Hinterhorn projiziert und kaum direkte Verbindungen mit dem Hinterhorn aufweist. Das PAG hat auch Verbindungen zum dorsolateralen pontinen Tegmentum (DLPT) (Fields et al., 2006) (Abbildung 3).

Im Wesentlichen wird die deszendierende Schmerzhemmung durch endogene Opiode vermittelt (Akil et al., 1984; Matthes et al., 1996; Yaksh, 1999). Zubieta et al. konnten mittels einer Opiat-Liganden-PET-Studie eine Aktivierung des endogenen opioidergen Systems u.a. im rACC, dem PFC und im PAG nach anhaltender Schmerzapplikation nachweisen (Zubieta et al., 2005). Ferner zeigten mehrere Untersuchungen die Beteiligung des opioidergen Systems bei der Placeboanalgesie (Zubieta et al., 2005; Wager et al., 2007): Während der Placeboanalgesie kommt es zu einer verminderten Verfügbarkeit von Opiatrezeptoren im ACC sowie in subkortikalen Arealen wie dem PAG. Andere Neurotransmittersysteme sind ebenfalls an der endogenen Schmerzmodulation beteiligt. Dazu gehören das dopaminerge, das serotonerge sowie das cannabinoide System (Millan, 2002; Pertwee, 2001).

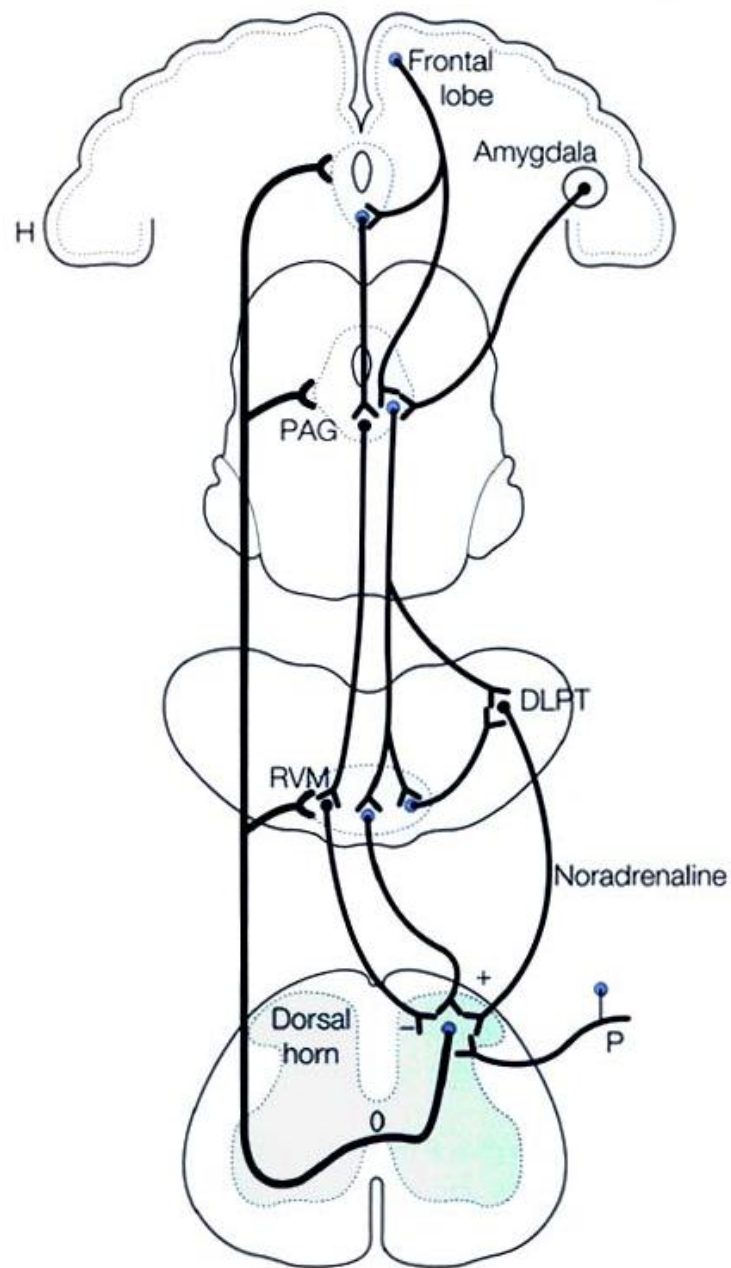


Abbildung 3:: Darstellung der deszendierenden nozizeptiven Bahnen mit PAG und RVM als zentrale Strukturen. Frontale Areale sowie die Amygdala projizieren via Hypothalamus in das PAG sowie in die RVM. Das PAG übt eine Kontrollfunktion auf die spinalen nozizeptiven Neurone aus, die über die RVM sowie das DLPT vermittelt wird (aus Fields et al., 2006).

2. Methoden, Material und Experimentaldesign

2.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die fMRT stellt eine nicht-invasive Methode zur Untersuchung zentralnervöser Funktionen dar, welche neuronale Aktivität indirekt mit einer relativ guten räumlichen und zeitlichen Auflösung erfasst. In der fMRT wird der Sauerstoffgehalt des Blutes als körpereigenes Kontrastmittel genutzt (BOLD: blood oxygen level-dependent contrast). Der BOLD-Effekt basiert auf Konzentrationsänderungen von Desoxyhämoglobin im Verhältnis zum Oxyhämoglobin und wurde erstmalig von Ogawa beschrieben (Ogawa et al., 1990). Desoxygeniertes und oxygeniertes Hämoglobin haben unterschiedliche magnetische Eigenschaften. Das oxygenierte Hämoglobin ist nur schwach magnetisch (Diamagnetismus) und bewirkt keine relevante Beeinflussung des Magnetfeldes. Das desoxygenierte Hämoglobin besitzt hingegen starke magnetische Eigenschaften (Paramagnetismus) und verursacht dadurch Magnetfeldinhomogenitäten in seiner Umgebung. Bei Aktivierung einer Hirnregion, z.B. der Insel durch einen Schmerzstimulus, kommt es durch erhöhte synaptische Aktivität zu einer vermehrten Sauerstoffaufnahme aus dem Blut. So resultiert zunächst eine regionale Abnahme des oxygenierten Hämoglobins. Dies führt zu einer reflektorischen Gefäßdilatation in den entsprechenden Arealen mit überproportionalem Anstieg des regionalen kortikalen Blutflusses (rCBF) (Raichle et al., 1976). Dadurch erhöht sich die Konzentration des diamagnetischen Oxyhämoglobins, gleichzeitig wird Desoxyhämoglobin vermehrt ausgewaschen (Ogawa et al., 1993), wodurch die lokalen Magnetfeldinhomogenitäten abnehmen. Folglich resultiert einer Zunahme des BOLD-Signals, wobei die hämodynamische Antwortfunktion (HRF) ihr Maximum nach 5 bis 6 Sekunden erreicht. Die Änderung des BOLD-Signals hängt von der Magnetfeldstärke und von der Stärke der physiologischen Reaktion ab. Ein deutlicher Vorteil der BOLD-Technik gegenüber anderen funktionellen Techniken (z.B. PET) ist die einfache Anwendung ohne externe Kontrastmittelgabe, die Nichtinvasivität und die fehlende Strahlenexposition. Jedoch sind Unterschiede im BOLD-Signal zwischen aktivierten und nicht aktivierten Arealen

sehr diskret (1 % bis 3 % bei 1,5 Tesla). Deshalb sind Messwiederholungen und Vorverarbeitungsschritte der Signalmittelung nötig. Für die Detektion des BOLD-Signals eignet sich die Echoplanare Bildgebung (EPI) aufgrund ihrer schnellen Akquisition (Bandettini et al., 1992). Diese Sequenzen sind jedoch anfällig für Artefakte an Gewebsübergängen (Weichteil-Knochen-Übergang z.B. in der Schädelbasis) sowie in der Nähe von luftgefüllten Räumen (Sinus).

Die BOLD-Antwort als Zeitfunktion zeigt einen charakteristischen Verlauf (Hemodynamic response function, HRF). Nach Stimulation entsteht zunächst ein Abfall des BOLD-Signals (initial dip), der auf die lokale Sauerstoffextraktion im Rahmen der erhöhten neuronalen/synaptischen Aktivität zurückzuführen ist (Menon et al., 1995; Hu et al., 1997). Durch die reizbedingte Zunahme des rCBF erklärt sich ein Signalanstieg, der nach ca. 5 bis 6 Sekunden sein Maximum erreicht. Nach Beendigung des Stimulus sinkt das Signal meist unter die Basislinie („undershoot“). Danach steigt das Signal wieder langsam auf Basisniveau. Dies kann bis zu 30 s dauern.

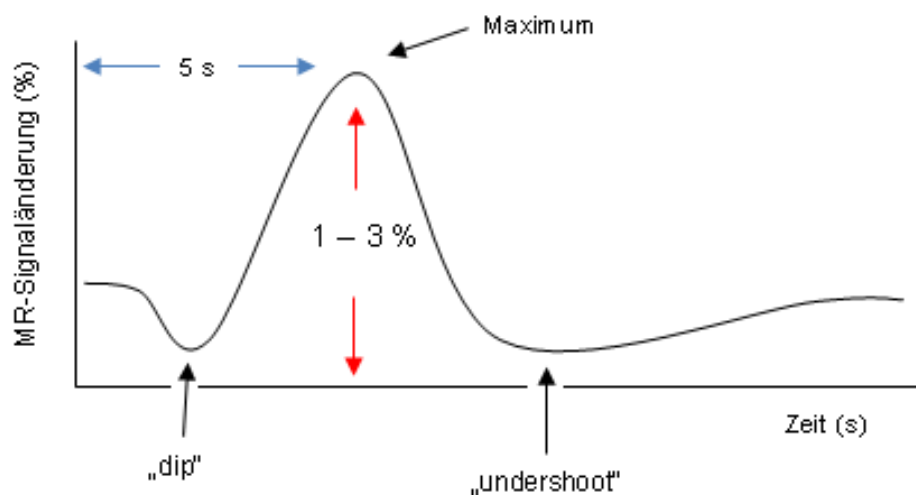


Abbildung 4: Verlauf der „hemodynamic response function“ (HRF), die durch einen kurzen Einzelstimulus erfolgt (Erstellt in Anlehnung an Amaro, 2006): Nach Stimulation entsteht zunächst ein Abfall des BOLD-Signals (initial dip), der auf die lokale Sauerstoffabnahme zurückzuführen ist. Durch die reizbedingte Zunahme des regionalen kortikalen Blutflusses (rCBF) entsteht dann ein Signalanstieg, der nach ca. 5 bis 6 Sekunden sein Maximum erreicht. Nach Beendigung des Stimulus sinkt das Signal meist unter die Basislinie („undershoot“). Danach steigt das Signal wieder langsam auf das Basisniveau an. Dies kann bis zu 30 s dauern.

In der fMRT werden zwei experimentelle Designs der Stimuluspräsentation unterschieden, das Block-Design und das Event-related-Design.

Beim Block-Design werden die experimentellen Stimuli in Blöcken präsentiert (Kwong et al., 1992). Es können eine oder mehrere experimentelle Bedingung(en) untersucht werden. Experimentalblöcke, in denen eine hohe BOLD-Aktivierung erwartet wird, werden in abwechselnder Reihenfolge mit Kontroll- bzw. Ruheblöcken präsentiert. Die wiederholte Stimulation in einem Block-Design führt zur Summation der einzelnen BOLD-Signale und geht mit einer robusten Antwort auf die Experimentalbedingung einher. In der statistischen Auswertung werden dann die Kontroll- bzw. Ruhephasen mit den aktiven Phasen verglichen. Die Stimulationsblöcke dauern in der Regel je nach Protokoll 20 bis 60 Sekunden. Deutlicher Vorteil des Block-Designs ist seine einfache Durchführung und Auswertung. Ein Nachteil ist allerdings die Antizipierbarkeit der Stimuli von Seiten der Probanden.

Beim Event-related-Design (ereigniskorreliertes Design) werden die Reize isoliert und in der Regel randomisiert präsentiert, sodass die Stimulation für die Probanden weniger vorhersehbar ist als beim Block-Design. Zwischen den Einzelstimulationen (Interstimulusintervall) soll die BOLD-Aktivierung zum Ruheniveau zurückkehren damit die einzelnen Aktivierungen „isoliert“ werden können. Ist das Interstimulusintervall zu kurz, kommt es zur Überlagerung der einzelnen BOLD-Reaktionen. Dies erschwert die Zuordnung der BOLD-Aktivierungen zu den einzelnen Stimulus-Events. Andererseits dürfen die Interstimulusintervalle aufgrund der begrenzten zeitlichen Toleranz der Probanden und der damit verbundenen Gefahr von Bewegungsartefakten nicht zu lange gewählt werden. Abhängig von der Dauer des Events liegen die Interstimulusintervalle typischerweise bei 12 bis 20 Sekunden (Bandettini und Cox, 2000). Mittels dieses Designs lässt sich im Vergleich zum Block-Design die zeitliche Auflösung der fMRT deutlich verbessern.

2.2 Experimentaldesign

Das Ziel dieser Arbeit war es, chronische schmerzmodulatorische Effekte von Ausdauersport in einem balancierten Longitudinaldesign zu untersuchen. Daher wurde für den Vergleich ein Kontrollkollektiv ohne Sporttraining rekrutiert, welches die identischen fMRT-Untersuchungen zu zwei Zeitpunkten mit einem Abstand von jeweils sechs Monaten erhielt. Während der sechsmonatigen Interventionsdauer erhielt nur ein Teil des Gesamtprobandenkollektivs ein individualisiertes Lauftraining unter Anleitung des Kooperationspartners, der Deutschen Sporthochschule Köln (DSHS) (Sportgruppe). Dieses Training bestand aus insgesamt drei Trainingseinheiten pro Woche. Der andere Teil des Probandenkollektivs erhielt kein sportliches Training (Kontrollgruppe).

Beide Untersuchungszeitpunkte (T1 und T2) bestanden aus folgenden Elementen:

- Körperliche Untersuchung und Leistungsdiagnostik
- Neuropsychologisches Screening
- Urinproben zur Untersuchung auf extern zugeführte Opiate
- Fühl- und Hitzeschmerzschwellenbestimmung
- Schmerz-fMRT-Untersuchung
- Evaluation der applizierten Schmerzreize.

Die einzelnen Untersuchungsmodalitäten werden im Folgenden detailliert erläutert:

2.2.1 Körperliche Untersuchung und Leistungsdiagnostik

An der DSHS wurden die Probanden vor Beginn der Intervention gesundheitlich untersucht. Die qualifizierende Untersuchung bestand aus Anamneseerhebung, körperlicher Untersuchung, Routine-Labor, Ruhe- und Belastungs-EKG, Messung von diastolischem und systolischem Blutdruck, Echokardiographie und Messung der arteriellen Pulswellengeschwindigkeit. Dann wurden spezifische leistungsphysiologische

Belastungstests durchgeführt. Diese erfolgten im Labor auf dem Fahrradergometer sowie nachfolgend auf der Laufbahn (Feldstufentest mit Laktatdiagnostik). Mittels der Belastungstests wurde der fitnessspezifische Parameter VO_{2max} bestimmt. Dieser Parameter gibt die maximale muskuläre Sauerstoffaufnahmefähigkeit unter Belastung an und eignet sich zur longitudinalen Leistungskontrolle. Die komplette Testbatterie wurde zu Beginn (T1: 0) und zum Ende (T2: 6 Monate) der Intervention durchgeführt.

2.2.2 Neuropsychologische Erhebung

Ein umfassendes neuropsychologisches Screening erfolgte mittels der deutschen Version des „Mini International Neuropsychiatric Interview“ (M.I.N.I.) (Ackenheil et al., 1999). Zusätzlich erfolgte eine Erhebung des Beck-Depressions-Inventars (BDI) (Beck et al., 1996): Anhand von 21 Aussagegruppen (je vier Aussagen; 0 bis 3 erreichbare Punkte pro Aussagegruppe) wurde so die aktuelle Stimmungslage der Probanden erhoben.

2.2.3 Urinproben zur Untersuchung auf von extern zugeführte Opiate

Um Verfälschungen der Schmerz-fMRT Ergebnisse durch mögliche externe Zufuhr von Opiaten ausschließen zu können, wurden zu beiden fMRT-Messzeitpunkten (T1, T2) Urinproben von allen Probanden entnommen. Die Urinproben wurden mittels eines Opiat-Immunoassays (CEDIA, Microgenics, Deutschland) auf Opiatspuren untersucht. Die „Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing“ (<http://www.workplace.samhsa.gov>) definieren die Grenze für ein positives Testergebnis bei 2000 ng/ml.

2.2.4 Erfassung der Fühl- und Schmerzschwellen

Ein weiterer erhobener Parameter zur individuellen Charakterisierung der Schmerzverarbeitung waren die subjektiven Fühl- und Hitzeschmerzschwellen. In verschiedenen Querschnittsuntersuchungen wurde berichtet, dass Athleten erhöhte Schmerzschwellen aufweisen (Janal et al., 1994; Koltyn, 2000). Deshalb wurden die individuellen Fühl- und Hitzeschmerzschwellen der teilnehmenden Probanden mit dem MEDOC-TSA II thermal pain stimulation device (Medoc, Ramat-Yishai, Israel) unter Anwendung der "Ascending Method of Limits" erhoben. Der Ablauf dieser Untersuchung war wie folgt:

An der volaren Seite des linken Unterarmes, 2 cm unterhalb der Ellenbeuge des Probanden, wurde die 9 cm² messende Thermode befestigt. Der Unterarm des Probanden wurde dann auf einer weichen Unterlage platziert. Die rechte Hand hatte Kontakt zu einer Stopp-Taste.

Zunächst wurde die Wärmefühlschwelle bestimmt: Nach einem Signal-Ton erwärmt sich dabei die Thermode mit einer Anstiegszeit von 0,5 °C/s von einer Ausgangstemperatur von 32 °C. Der Proband wurde aufgefordert sofort auf die Stopp-Taste zu drücken, sobald er eine Temperaturänderung nach warm verspürt. Dieser Vorgang wurde insgesamt acht Mal wiederholt, wobei die ersten drei Messungen, gemäß dem publizierten Protokoll von Bär et al. (Bär et al., 2003) sowie der Anwendung in der Vorläuferstudie (Scheef et al., 2012), nicht in die Berechnung einbezogen wurden und als Testdurchgänge dienten, um die Probanden mit der Methode vertraut zu machen. Aus den folgenden fünf Messwerten wurde der Mittelwert berechnet. Der berechnete Wert wurde als subjektive Wärmefühlschwelle dokumentiert.

Anschließend wurde die Hitzeschmerzschwelle erfasst: Nach einem Signal-Ton erwärmt sich dabei die Thermode mit einer Anstiegszeit von 0,5 °C/s von einer Ausgangstemperatur von 32 °C bis der Proband zusätzlich zur Hitzeempfindung eine schmerzhaftige Wahrnehmung in Form eines Stechens oder Brennens verspürt. Sobald dies der Fall war, wurden die Probanden aufgefordert sofort auf die Stopp-Taste zu drücken. Der Vorgang wurde ebenfalls acht Mal wiederholt, wobei die ersten drei Mal gemäß dem publizierten Protokoll von Bär (Bär et al., 2003) sowie der Anwendung in

der Vorläuferstudie (Scheef et al., 2012) als Testdurchgänge dienten. Aus den folgenden fünf Messwerten wurde der Mittelwert berechnet. Der berechnete Wert wurde als subjektive Hitzeschmerzschwelle dokumentiert.

Aus den individuell ermittelten Wärmefühlschwellen bzw. Hitzeschmerzschwellen wurden gruppenspezifische mittlere Wärmefühlschwellen bzw. Hitzeschmerzschwellen (inklusive Standardabweichungen) zu T1 und zu T2 berechnet.

2.2.5 Hitzeschmerz-fMRT

Die funktionelle Bildgebung erfolgte mittels eines 3T Magnet-Resonanz-Tomographen der Firma Philips (Achieva). Zur Messung der evozierten Hirnsignale wurde eine 8-Kanal Sense Kopfspule eingesetzt. Für die funktionelle Bildgebung wurde eine „Echo Planar Imaging“ (EPI) Sequenz genutzt. Nach 10 sogenannten „dummy scans“, die der magnetischen Sättigung des Gewebes dienen, wurden insgesamt 205 EPI-Volumendatensätze mit je 41 axialen Schichten (interleaved acquisition) in einer Messzeit von insgesamt 8,5 Minuten akquiriert (T2*-gewichtete Single Shot GE Sequenz). Dafür wurden folgende Sequenzparameter eingesetzt:

TR = 2595 ms, TE = 35 ms, Flip-Winkel = 90°, FOV = 230 x 230 x 147.6 mm³ (3,6 x 3,6 x 3,6 mm³).

Zur anatomischen Überlagerung der funktionellen Datensätze wurden zusätzlich hochauflösende T1-gewichtete anatomische 3D-MPRAGE (Magnetization-prepared, rapid acquisition gradient echo) Datensätze mit folgenden Sequenzparametern akquiriert:

TI = 1300 ms, TR = 7,7 ms, TE = 3,9 ms, flip angle = 15°, Voxelgröße = 1,0 x 1,0 x 1,0 mm³.

FMRT-Paradigma

Bei der Durchführung der Hitzeschmerzuntersuchung wurden die Probanden auf dem Rücken liegend mit dem Kopf voran in den MRT-Scanner gefahren. Der Kopf wurde in der Spule fixiert. Die Probanden trugen einen Kopfhörer, über den ein Signalton den Beginn des jeweiligen Durchgangs der Hitzeapplikation angab. Die Hitzeschmerzreize wurden mittels des MEDOC-TSA II Thermal Pain Stimulation Device (Medoc, Ramat-Yishai, Israel) appliziert. Dabei wurde die 9 cm² breite Thermode auf der volaren Seite des linken Unterarms des Probanden befestigt. Das Stimulationsgerät befand sich immer außerhalb des MRT-Raumes und wurde von dort gesteuert. Die abgeschirmten Kabel wurden durch eine ebenfalls isolierte Wandöffnung in den MRT-Raum eingeführt. Auf der Brust des Probanden wurde ein Alarmball befestigt. Die Probanden wurden vor dem Experiment darüber informiert, dass ein Abbruch der Messung jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich sei. Die Probanden wurden darüber informiert, bei Wunsch eines Abbruches auf den Alarmball zu drücken.

Die Schmerzreize wurden in einem Blockdesign präsentiert. Folgende Bedingungen wurden in abwechselnder Reihenfolge präsentiert:

- Heiße, nicht-schmerzhaft Bedingung: Undulierende Stimulation mit einer Durchschnittstemperatur von $43 \pm 1,5$ °C, Dauer: 30 s
- Heiße, schmerzhaft Bedingung: Undulierende Stimulation mit einer Durchschnittstemperatur von $46,5$ °C $\pm 1,5$ °C, Dauer: 30 s

Diese Bedingungen wurden von einer Ruhebedingung (Baseline) mit einer neutralen Temperatur (32 °C) und einer Dauer von jeweils 30 Sekunden unterbrochen. Ein Durchgang bestand aus 2 x Baseline, 1 x Hitze und 1 x Schmerz in folgender Reihenfolge: Baseline – Hitze – Baseline – Schmerz. Insgesamt erfolgten fünf Durchgänge (Abbildung 5).

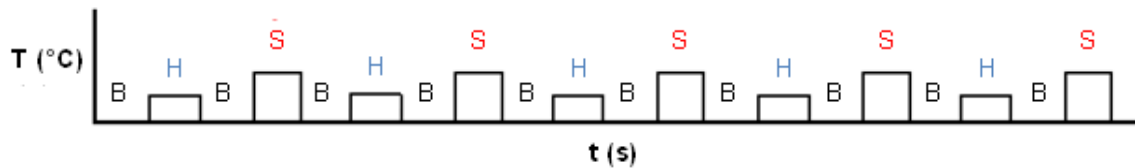


Abbildung 5: Diese Abbildung soll das hier angewandte fMRT-Paradigma verdeutlichen. Die Probanden wurden in insgesamt fünf Durchgängen mittels des MEDOC-TSA II Thermal Pain Stimulation Device am linken Unterarm stimuliert. Bedingungen: B = Baseline (32 °C), H = nicht-schmerzhaftes Hitze (43 °C), S = Schmerz (46,5 °C).

Vor Messbeginn wurden den Teilnehmern beide Reize (Hitze und Schmerz) im Scanner präsentiert. Die Probanden gaben eine Rückmeldung über die Tolerabilität der Reize und hatten noch einmal die Möglichkeit darüber zu entscheiden, ob sie an dem Experiment teilnehmen möchten oder nicht.

Datenanalyse

Die statistische Verarbeitung der funktionellen Bildgebungsdaten basierte auf SPM8 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, Großbritannien). Nach der Vorverarbeitung der Bildgebungsdaten (s.u.) erfolgte zunächst die statistische Analyse auf Einzelprobandenebene („First Level Analysis“). In diesem Schritt werden auf der Grundlage des „General linear Models“ (GLM) die experimentellen Bedingungen charakterisiert und die dadurch induzierten Aktivierungen statistisch ausgewertet. Nach der Analyse der Einzelprobandendaten wurden die Daten in der so genannten „Second Level Analysis“ auf Gruppenebene analysiert. Hierbei werden Gruppeneffekte der einzelnen Experimentalbedingungen untersucht. Die durchgeführten Second-Level-Analysen berücksichtigen die individuelle Varianz zwischen den Einzelprobandendaten. Die aus der Random-Effects-Analyse gewonnenen Ergebnisse erlauben dann Rückschlüsse auf die Gesamtpopulation (Penny und Holmes, 2003). Im Folgenden werden die einzelnen Analyseschritte näher erläutert:

Vorverarbeitung

Um die funktionellen EPI-Datensätze statistisch analysieren zu können, müssen die Datensätze mehrere Vorverarbeitungsschritte durchlaufen (Friston et al., 1991). Die Vorverarbeitung wurde anhand des SPM8-Manuals (Ashburner et al., 2008) durchgeführt und enthielt folgende Schritte:

Realignment (Bewegungskorrektur)

Zunächst wurden Kopfbewegungen der Probanden während des Experimentes korrigiert. Dies erfolgte durch Translation sowie Rotation um die x-, y- und z- Achsen, sodass alle EPI-Einzelbilder deckungsgleich mit dem ersten Bild (Referenzbild) wurden (Friston et al., 1996; Jenkinson et al., 2002). Dieser Schritt ist wichtig, da schon kleine Kopfbewegungen bei gemessenen Voxel-Größen von $3,6 \times 3,6 \times 3,6 \text{ mm}^3$ zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen würden. So würde sich ohne Bewegungskorrektur eine Aktivierung eines Voxels im Laufe der EPI-Zeitserie in verschiedenen Voxeln abbilden. Das Realignment ergibt besonders gute Ergebnisse für kleine Kopfbewegungen, größere Kopfbewegungen werden hingegen nicht vollständig korrigiert. Deshalb werden die Bildgebungsdaten bei Bewegungen um mehr als 3 mm bzw. 3° sowie bei deutlicher Korrelation der Bewegungsparameter mit der Stimulation üblicherweise verworfen, was aber bei keinem der hier untersuchten Probanden notwendig war.

Ferner wurde in der vorliegenden Analyse ein „Unwarping“ durchgeführt: An Luft-Gewebs-Übergängen (z.B. am orbitofrontalen Kortex) entstehen Distorsionsartefakte, d.h. die Bilder werden „verzerrt“. Um solche Artefakte zu korrigieren, wurde das sogenannte „Unwarping“ entwickelt (Jezzard und Clare, 1999; Kybic et al., 2000; Andersson et al., 2001). Mittels Unwarping werden bei bekannten Feld- und Bewegungskorrekturparametern der Probanden aus den verzerrten Bilddaten verzerrungsfreie Bilddaten estimiert.

Koregistrierung

Die niedrig aufgelösten funktionellen EPI-Datensätze wurden anschließend voxel für voxel mit den hochauflösenden anatomischen T1-Datensätzen koregistriert. Diese koregistrierten T1-Datensätze waren dann Grundlage für die Normalisierung (s.u.) der funktionellen Daten (Collignon et al., 1995).

Normalisierung

Die Gehirne verschiedener Probanden zeigen diskrete anatomische Variabilitäten. Um eine Gruppenanalyse auf der Second-Level Ebene durchführen zu können, müssen diese interindividuellen anatomischen Unterschiede ausgeglichen werden. Dies erfolgte mittels eines stereotaktischen Normalisierungsverfahrens. Die Volumendatensätze der Einzelprobanden wurden durch Stauchung und Streckung an ein standardisiertes Gehirn gemäß des MNI-Referenzsystems (Montreal Neurological Institute, Montreal, Quebec, Kanada) angeglichen. Dieses Referenzsystem wurde aus Hirn-MRT-Aufnahmen von 152 Probanden berechnet (Mazziotta et al., 1995). Durch die Normalisierung wurden die anatomischen Strukturen der Einzelprobanden deckungsgleich und somit die Voraussetzungen geschaffen, um durch Übertragung der Normalisierungsparameter auf die funktionellen Datensätze diese einer voxelweisen statistischen Analyse zu unterziehen.

Glättung

Die Intensitäten der BOLD-Signale aktivierter Voxel unterscheiden sich von denen nicht aktivierter Voxel nur diskret. Ziel der statistischen Auswertung der funktionellen Daten ist jedoch die Identifizierung spezifisch aktivierter Voxel aus dem ebenfalls vorliegenden Rauschen. Während der Glättung (Smoothing) (Worsley et al., 2002) wird die Intensität einzelner Voxel nicht unabhängig bzw. isoliert betrachtet, sondern unter Berücksichtigung der Intensitäten benachbarter Voxel (in Abhängigkeit von ihrer jeweiligen Entfernung). Hier wurde eine Gaußsche Kernelgröße von $8 \times 8 \times 8 \text{ cm}^3$ („Full Width at Half Maximum“, FWHM) gewählt. Durch das Glätten können Signalsprünge vermieden und echte Aktivierungen von Rauschsignalen besser

abgegrenzt werden, was zu einer signifikanten Erhöhung des Signal-to-Noise-Ratio (SNR) führt.

Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Bildgebungsdaten erfolgte auf der Grundlage des GLM (Friston et al., 1995). Bei der Einzelprobandenanalyse wurde zunächst eine Design-Matrix für die Experiment-assoziierten Effekte definiert. In der Design-Matrix wurden die Blöcke für alle experimentellen Bedingungen definiert (Abbildung 5). Ferner wurden Bewegungskorrekturparameter, die im Realignment-Schritt generiert wurden, im Modell als Kovariate berücksichtigt (Abbildung 6). Unter Berücksichtigung der HRF der BOLD-Antwort (Kwong et al., 1992), welche mit einer Verzögerung von ca. 2 s einsetzt (delayed function) und sein Maximum nach ca. 5 s erreicht, wurden die definierten Aktivierungsmuster berechnet.

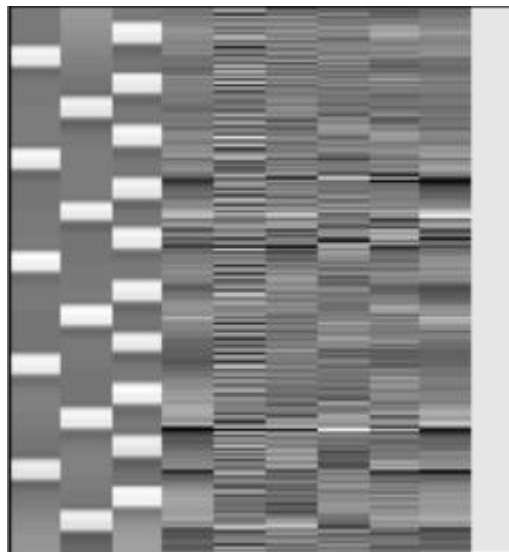


Abbildung 6: In dieser Abbildung wird die Design-Matrix des First-Level-Modells dargestellt. In der ersten Spalte werden die nicht-schmerzhaften Hitzereize (43,0 °C) definiert. In der zweiten Spalte werden die schmerzhaften Hitzereize definiert (46,5 °C). In der dritten Spalte werden die Baseline-Phasen definiert (32,0 °C). Die Spalten 4 bis 9 zeigen die mitdefinierten Bewegungskorrekturparameter (Translations- sowie Rotationsbewegungen um x-, y- und z- Achsen).

Im nächsten Schritt wurden Kontrastbilder für die einzelnen Bedingungen erzeugt. Dabei wurde der Kontrast (Schmerz > Baseline) in die Second-Level-Analyse überführt.

Die Second-Level-Analyse erfolgte mittels eines flexiblen faktoriellen Designs (Abbildung 7). Dieses Design ist geeignet, longitudinale Interaktionseffekte mittels Varianzanalysen aufzudecken (Glaescher und Gitelman, 2008).

Dabei werden folgende Variablen berücksichtigt:

- Proband,
- Gruppenzugehörigkeit (Sportler, Kontrollen) sowie
- Messzeitpunkt (T1, T2).

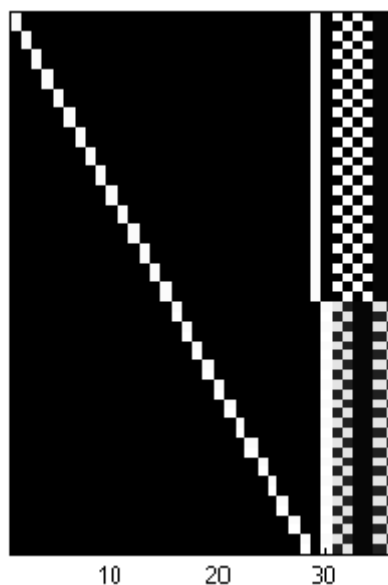


Abbildung 7: In dieser Abbildung wird die Design-Matrix des flexiblen faktoriellen Modells (Second-Level-Analyse) dargestellt. Die Spalten 1 bis 28 zeigen die Einzelprobanden. In den Spalten 29 bis 30 wird die Gruppenzugehörigkeit (Sportler vs. Kontrollen) definiert. Die Spalten 31 bis 32 repräsentieren die Messzeitpunkte (T1 vs. T2). Die Spalten 33 bis 36 stehen für die Interaktion.

Anhand dieses Modells wurden als Erstes die Haupteffekte (Sportler T1, Sportler T2; Kontrollen T1, Kontrollen T2) erstellt. Dann wurde eine Konjunktionsanalyse über Gruppen und Zeitpunkte hinaus gerechnet, um das Ausmaß der Überlappung der Aktivierungen zu überprüfen: Die Konjunktion wurde für beide Zeitpunkte (T1, T2) in beiden Gruppen (Sportler, Kontrollen) gerechnet.

Im nächsten Schritt wurde die Interaktionsanalyse mittels des beschriebenen flexiblen faktoriellen Designs durchgeführt, um spezifische schmerzmodulatorische Effekte des sechsmonatigen Ausdauersporttrainings im Gruppenvergleich aufdecken zu können.

Um die Interaktionseffekte auf Gruppenebene genauer untermauern zu können, wurden ferner post-hoc Analysen durchgeführt: Für den Gruppenvergleich (Sportler vs. Kontrollen) zu Beginn der Studie (T1) wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt (Abbildung 8). Der Vergleich innerhalb der Gruppen wurde mittels gepaarter t-Tests durchgeführt (Abbildung 9).

In der Analyse von nicht-differenziellen Haupteffekten wurden Aktivierungen als signifikant erachtet, wenn diese einen Schwellenwert von $p < 0,05$, FWE korrigiert (Mindestclustergröße = 10 Voxel) überschreiten. Der Schwellenwert für differenzielle Effekte (Interaktion, Gruppenvergleiche Sportler vs. Kontrollen, Vergleiche innerhalb der Gruppen) wurde bei $p < 0,001$, unkorrigiert (Mindestclustergröße = 10 Voxel) gesetzt.

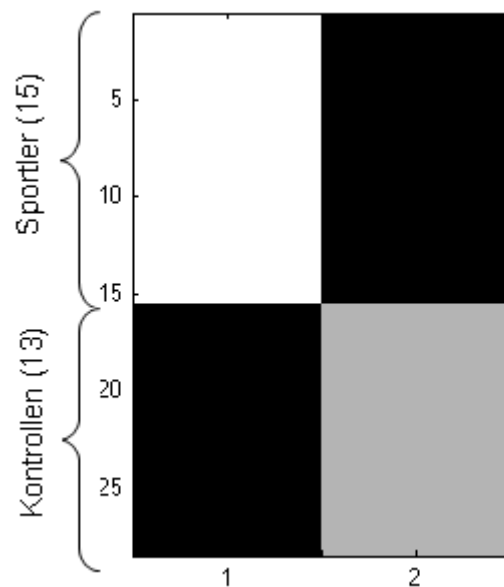


Abbildung 8: t-Test für unabhängige Stichproben. Diese Design-Matrix wurde für den Gruppenvergleich zu Beginn der Studie (T1) definiert. Die Spalten definieren die Untersuchungszeitpunkte (1 = T1, 2 = T2). Die y-Achse gibt die Anzahl der Probanden (insgesamt 28 Probanden) sowie ihre Gruppenzugehörigkeit (Sportler, Kontrollen) an.

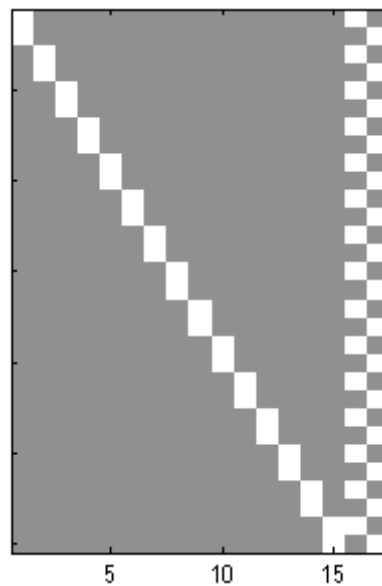


Abbildung 9: t-Test für gepaarte Stichproben. Diese Design-Matrix wurde für den longitudinalen Vergleich T1 vs. T2 innerhalb der Gruppen definiert. In den Spalten 1 bis 15 werden die einzelnen Probanden einer Gruppe (hier Sportler) definiert. In den Spalten 16 bis 17 wird der Vergleich T1 vs. T2 definiert.

2.2.6 Subjektive Schmerzbewertung

Komplementär zur funktionellen Neurobildgebung wurden auch longitudinale Verhaltenseffekte des regelmäßigen Sporttrainings untersucht. Die Korrelation von Bildgebung und Verhalten ermöglicht gezielte Befragungen der fMRT-Daten zu schmerzmodulatorischen Effekten.

Unmittelbar nach Beendigung des Hitzeschmerzexperiments erfolgte die Bewertung der im MRT-Scanner verabreichten schmerzhaften Hitzereize von 46,5 °C auf einer numerischen Skala von 1 bis 5. Diese numerische Skala wurde aus dem McGill-Pain-Questionnaire (MPQ) (Melzack, 1975) entnommen und ist eine zur Schmerzevaluation weltweit etablierte Methode (Abbildung 10).

Wie stark ist Ihr Schmerz?

1	2	3	4	5
Mild	Unbehaglich	Quälend	Furchtbar	Entsetzlich

Abbildung 10: Numerische Skala zur subjektiven Bewertung der applizierten Schmerzreize im fMRT-Experiment. Entnommen aus der deutschen Version des McGill Pain Questionnaires (MPQ) (Melzack, 1975).

2.3 Probanden

Die Zielgruppe dieser Arbeit bestand aus sportlich inaktiven Männern im mittleren Lebensalter. Für die Rekrutierung und den Einschluss in diese longitudinale Untersuchung wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien angewandt:

Einschluss

- 40 – 60 Jahre
- Männlich
- Keine regelmäßige sportliche Aktivität seit mindestens 2 Jahren
- Rechtshändig
- Gesund

Ausschluss

- < 40 > 60 Jahre
- Weiblich
- Regelmäßige sportliche Aktivität seit mindestens 2 Jahren
- Linkshändig
- Neurologische, internistische und infektiöse Erkrankungen
- Herzschrittmacher
- Klaustrophobie
- Substanzabhängigkeit (Ausnahme: Nikotin)
- Metallische Implantate
- Hauterkrankungen im Stimulationsareal

2.3.1 Initialkollektiv

Es wurden insgesamt 39 Probanden zu Beginn der Untersuchung eingeschlossen. Die Probanden wurden über die Studie aufgeklärt und gaben gemäß der Deklaration von Helsinki (1975) ihre Einverständniserklärung für die Studie in schriftlicher Form (positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität, Lfd. Nummer: 297/08. In die Sportgruppe wurden 20 Probanden (Sportler) eingeteilt, während 19 Probanden der Kontrollgruppe (Kontrollen) zugeteilt wurden. Zu Beginn der Intervention wurde wegen des longitudinalen Verlaufes der Anteil konsekutiver Ausschlüsse auf 20 % bis 30 % geschätzt.

2.3.2 Finale Gruppe

Von den initial 39 rekrutierten Probanden schlossen - nach Ausschluss aufgrund von Auffälligkeiten bei der neuropsychologischen Erhebung (MINI) - von 18 teilnehmenden Probanden der Sportgruppe lediglich 15, bzw. von 17 teilnehmenden Probanden der Kontrollgruppe lediglich 13 das Experiment vollständig ab.

Das nachfolgende Diagramm dient der Verdeutlichung der zweiarmigen, kontrollierten Interventionsstudie sowie der Zuteilung und der Ein- und Ausschlüsse (Abbildung 11).

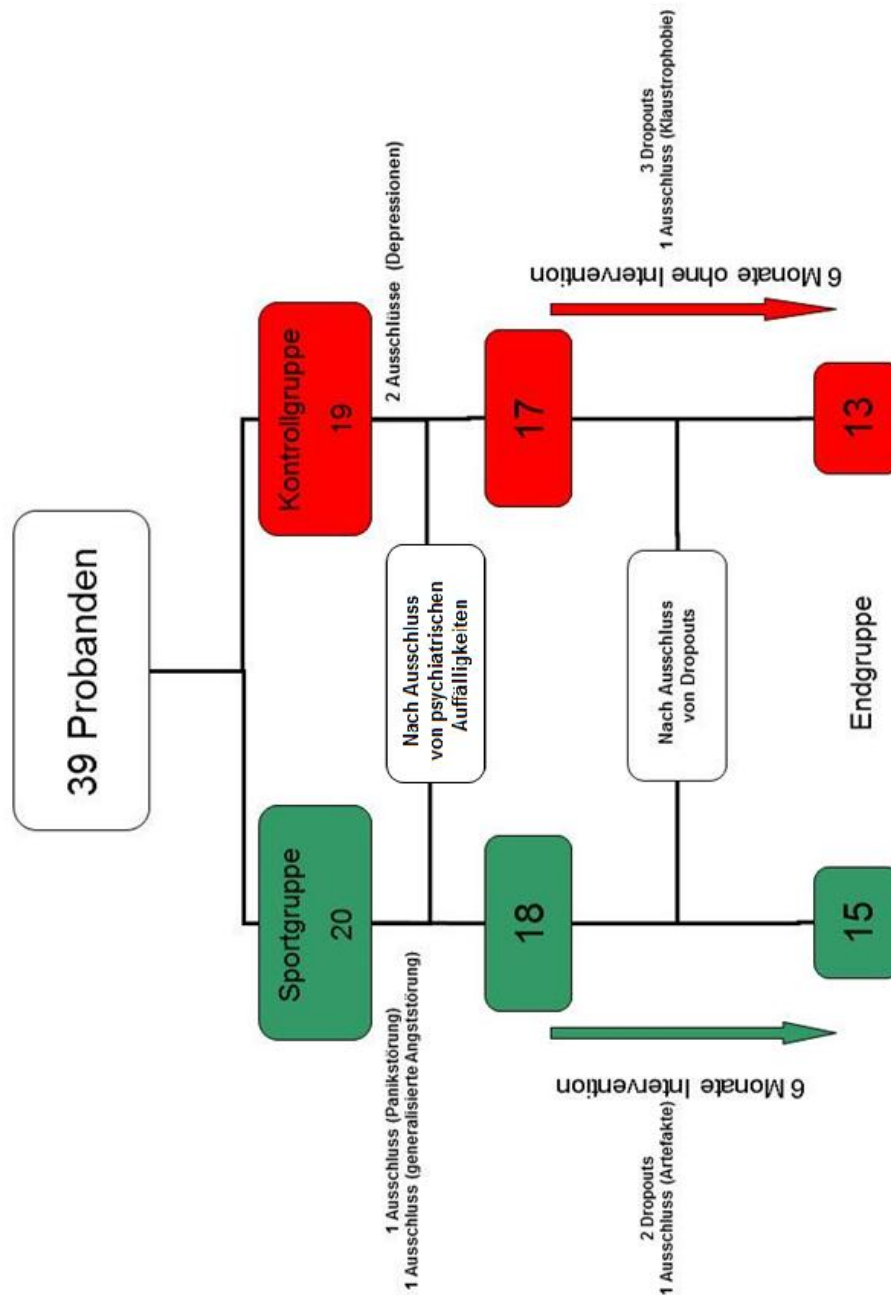


Abbildung 11: Dieses Diagramm dient der Verdeutlichung der zweiarmigen, kontrollierten Interventions-studie sowie der Zuteilung und der Ein- und Ausschlüsse.

Zur Charakterisierung beider Gruppen nach Ausschluss von psychiatrischen Auffälligkeiten wurden vor Beginn der Intervention Hintergrundvariablen erhoben (Tabelle 1). Diese umfassten die Variablen Alter, Bildungsjahre, Intelligenzquotient (IQ) sowie Händigkeit. Der Gruppenvergleich zeigte eine weitgehende Homogenität der

erhobenen Variablen ohne signifikante Unterschiede in beiden Gruppen. Dies war ebenfalls nach Ausschluss der diversen Dropouts der Fall.

Variable	Sportler	Kontrollen	p-Wert
Alter (Jahre)	51,1 ± 6,1	51,3 ± 7,7	0,16
Bildungsjahre	16,3 ± 1,9	16,2 ± 2,0	0,66
Intelligenzquotient (WST)	111,9 ± 12,9	109,2 ± 10,3	0,42
Lateralitätsquotient (EHI)	88,4 ± 12,6	76,7 ± 19,6	0,35

Tabelle 1: Zu Beginn erhobene Hintergrundvariablen (Alter, Bildungsjahre, Intelligenzquotient und Händigkeit) der Probanden (Sportler und Kontrollen). Bildungsjahre umfassen die Dauer der schulischen sowie der universitären Ausbildung und der Lehrausbildung. Der Intelligenzquotient wurde mittels des deutschen Wortschatztests geschätzt (Schmidt et al., 1992). Die Händigkeit wurde mittels des Lateralitätsquotienten festgelegt, der anhand des Edinburgh Händigkeitsinventars (EHI) (Oldfield, 1971) ermittelt wird.

3. Ergebnisse

3.1 Körperliche Untersuchung und Leistungsdiagnostik

Die longitudinale Analyse der körperlichen Adaptation ergab eine signifikante Verbesserung der Fitness in der Sportgruppe (Sportler). Durch das regelmäßige Training zeigte sich, wie erwartet, eine hochsignifikante Verbesserung der VO_2max mit Anstiegen von $32,2 \pm 6,15 \text{ ml O}_2/\text{min}$ auf $39,2 \pm 5,56 \text{ ml O}_2/\text{min}$ ($p < 0,001$). Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Reduktion der Ruheherzfrequenz (RF) von $76,1 \pm 12,96 \text{ min}^{-1}$ auf $66,2 \pm 10,0 \text{ min}^{-1}$ ($p = 0,007$) und eine signifikante Abnahme des systolischen Blutdruckes (RRsys) von $129,5 \pm 15,41 \text{ mmHg}$ auf $120,9 \pm 11,29 \text{ mmHg}$ ($p = 0,025$). Die diastolischen Blutdruckwerte (RRdia) zeigten zwar eine abnehmende Tendenz, jedoch ohne Signifikanz (Tabelle 2). Die Interaktionsanalyse zeigte eine signifikante Zunahme der VO_2max in der Sportgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Ferner wurde ein deutlicher Trend hinsichtlich der Ruheherzfrequenz mit abnehmenden Werten in der Sportgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ermittelt ($p = 0,055$).

	Sportler			Kontrollen			Interaktion
	T1	T2	p-Wert	T1	T2	p-Wert	p-Wert
RF (min^{-1})	$76,1 \pm 12,96$	$66,2 \pm 10,03$	0,007	$79,0 \pm 9,06$	$77,8 \pm 12,06$	0,695	0,055
RRsys (mmHg)	$129,5 \pm 15,41$	$120,9 \pm 11,29$	0,025	$126,0 \pm 20,75$	$119,7 \pm 16,20$	0,202	0,760
RRdia (mmHg)	$89,5 \pm 11,11$	$86,6 \pm 7,85$	0,230	$89,3 \pm 13,19$	$87,1 \pm 8,47$	0,310	0,848
VO_2max (ml O_2/min)	$32,2 \pm 6,15$	$39,2 \pm 5,56$	< 0,001	$27,6 \pm 4,19$	$27,1 \pm 3,99$	0,356	< 0,001

Tabelle 2: Ergebnisse der longitudinalen Analyse der körperlichen Adaptation sowie der Fitness mit Interaktionsanalyse. RF: Ruheherzfrequenz, RRsys: Systolischer Blutdruck, RRdia: Diastolischer Blutdruck, VO_2max : Maximale muskuläre Sauerstoffaufnahme pro Minute.

3.2 Neuropsychologische Erhebung

Entsprechend der Normierung des BDI weisen Werte zwischen 11 und 17 Punkten auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome hin und Werte von 18 und darüber werden als klinisch relevant gewertet. Durch Erhebung des BDI konnten zu beiden Untersuchungszeitpunkten aktuelle depressive Episoden bei den Probanden ausgeschlossen werden (Tabelle 3). Die Probanden der finalen Gruppe zeigten mit individuellen Werten bis maximal 10 Punkten und Mittelwerten unter 3 Punkten keine Auffälligkeiten.

	Sportler		Kontrollen	
	T1	T2	T1	T2
BDI-Score	1,2 ± 1,8	1,6 ± 2,4	2,5 ± 3,0	2,4 ± 2,7

Tabelle 3: Gruppenspezifische Ergebnisse des Beck-Depressionsinventar (BDI-Scores) zu beiden Zeitpunkten (T1, T2).

3.3 Urinproben zur Untersuchung auf Opiate

Die Opiat-Immunoassay ergab bei allen Probanden negative Testergebnisse (< 2000 ng/ml). Somit konnten Verfälschungen der Schmerz-fMRT Ergebnisse durch eine externe Zufuhr von Opiaten ausgeschlossen werden.

3.4 Fühl- und Schmerzschwellen

Zu Beginn (T1) betrug die Wärmefühlschwelle in der Sportgruppe $33,85 \pm 0,68$ °C, nach der Sport-Intervention (T2) $33,83 \pm 0,73$ °C ($p = 0,937$). Die Hitzeschmerzschwelle betrug zu T1 $46,99 \pm 1,65$ °C, zu T2 betrug diese $47,21 \pm 1,04$ °C ($p = 0,543$).

Zu T1 betrug die Wärmefühlschwelle (Detektionsschwelle) in der Kontrollgruppe $33,92 \pm 0,56$ °C, zu T2 $33,58 \pm 0,55$ °C ($p = 0,075$). Die Hitzeschmerzschwelle betrug zu T1 $47,18 \pm 1,24$ °C, zu T2 betrug diese $46,97 \pm 0,83$ °C ($p = 0,598$).

Die Interaktionsanalyse zeigte sowohl für die Wärmefühlschwellen ($p = 0,317$) als auch für die Hitzeschmerzschwellen ($p = 0,418$) keine signifikanten Veränderungen in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit (Abbildungen 12 und 13).

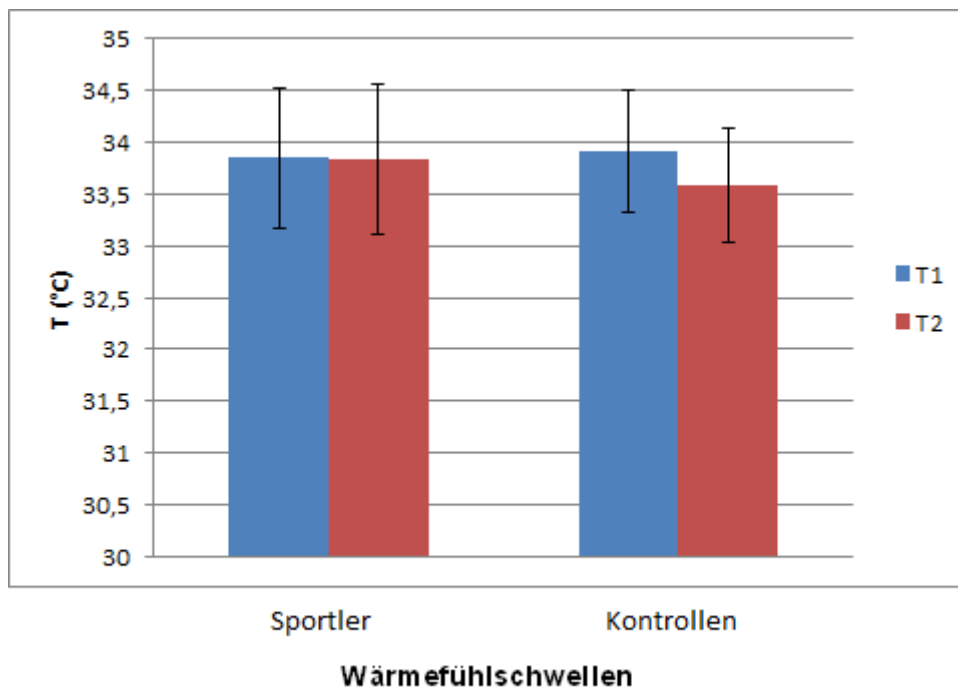


Abbildung 12: Dieses Diagramm zeigt das Ergebnis der Wärmefühlschwellenmessungen in beiden Gruppen (Sportler, Kontrollen) zu beiden Messzeitpunkten (T1, T2). Insgesamt ergab die Messung im longitudinalen Gruppenvergleich keine signifikanten Änderungen.

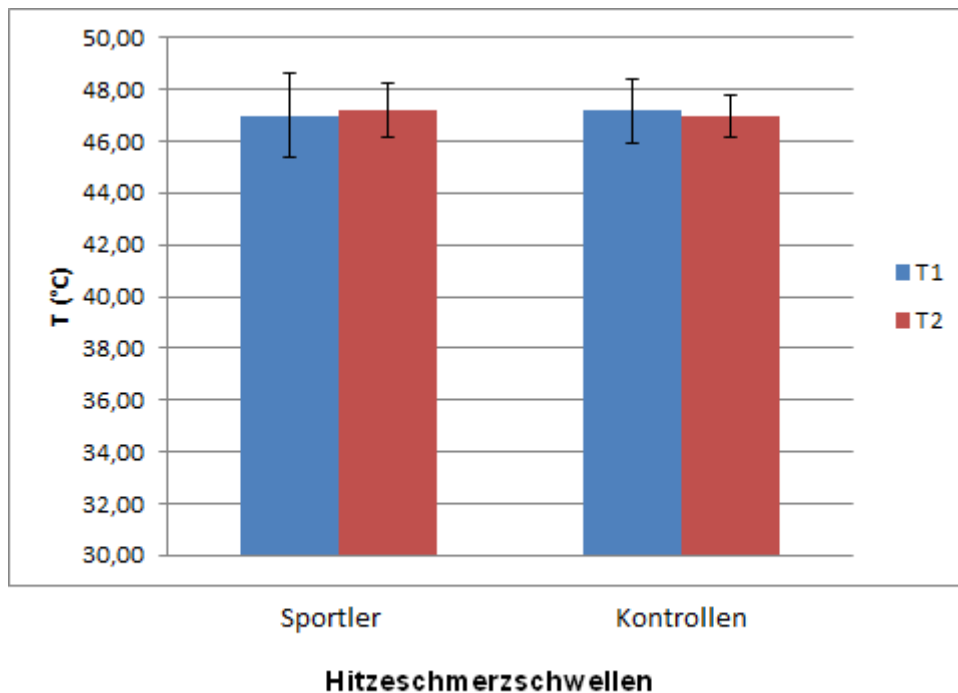


Abbildung 13: Dieses Diagramm zeigt das Ergebnis der Hitzeschmerzschwellenmessungen in beiden Gruppen (Sportler, Kontrollen) zu beiden Messzeitpunkten (T1, T2). Insgesamt ergab die Messung im longitudinalen Gruppenvergleich keine signifikanten Änderungen.

3.5 Schmerz-fMRT

In diesem Abschnitt werden die zerebralen Aktivierungen dargestellt, die im fMRT-Experiment gemessen wurden. Zunächst werden die Gruppeneffekte dargestellt (3.5.1), dann wird das Ergebnis der Konjunktionsanalyse präsentiert (3.5.2). Die Interaktionsanalyse wird in 3.5.3 dargestellt. Zuletzt werden die Ergebnisse der durchgeführten post-hoc Analysen dargestellt (Gruppenvergleiche; Vergleich innerhalb der Gruppen) (3.5.4).

3.5.1 Gruppeneffekte

Sportgruppe

Die Gruppenanalyse der Sportgruppe ergab zu T1 und zu T2 typische Aktivierungsmuster in der Schmerzmatrix unter Einbeziehung von Regionen für die sensorisch-deskriptive (SII), affektiv-motivationale (Insel, ACC), kognitive (PFC) und motorische (SMA, Zerebellum) Komponente der zentralen Schmerzverarbeitung.

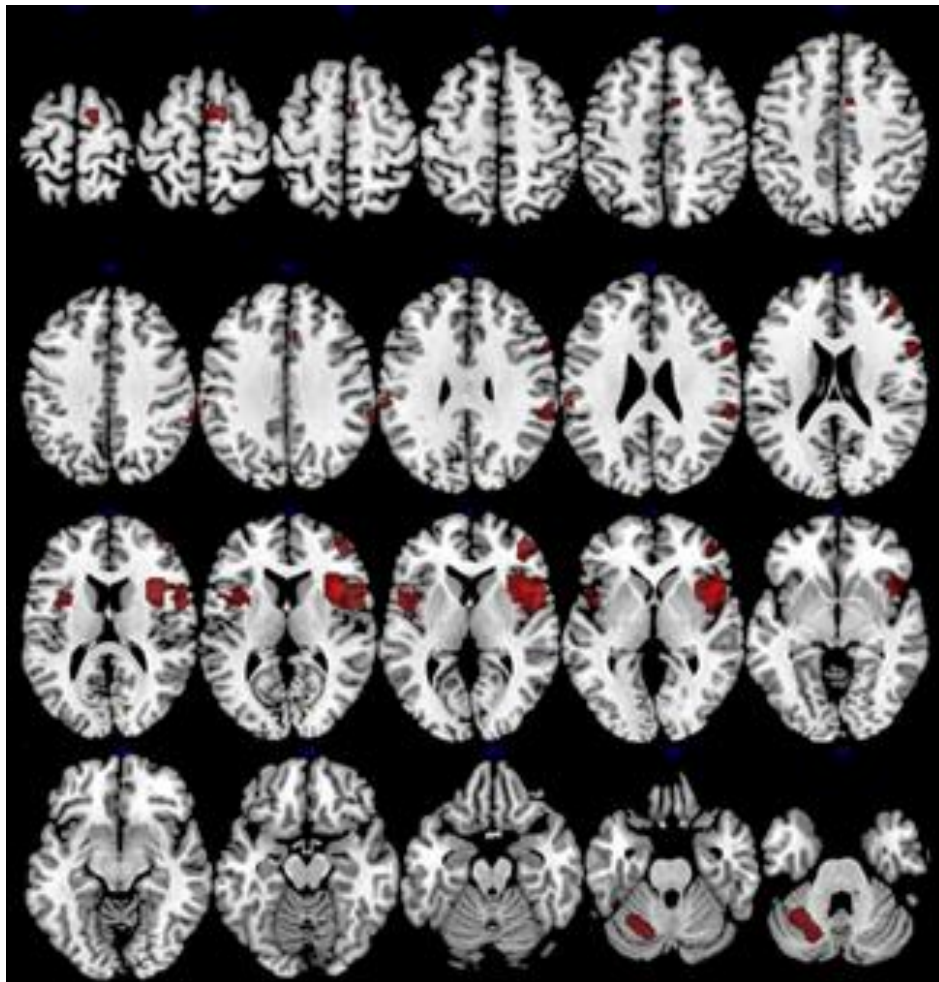


Abbildung 14: Diese Abbildung zeigt in 21 konsekutiven axialen Schichten den Haupteffekt der Schmerzbedingung in der Sportgruppe zu T1 mit Aktivierungen in der SMA rechts, DLPFC rechts, ACC rechts, SII beidseits, Insel beidseits und Zerebellum links ($p < 0,05$ FWE korrigiert, Mindestclustergröße 10 Voxel).

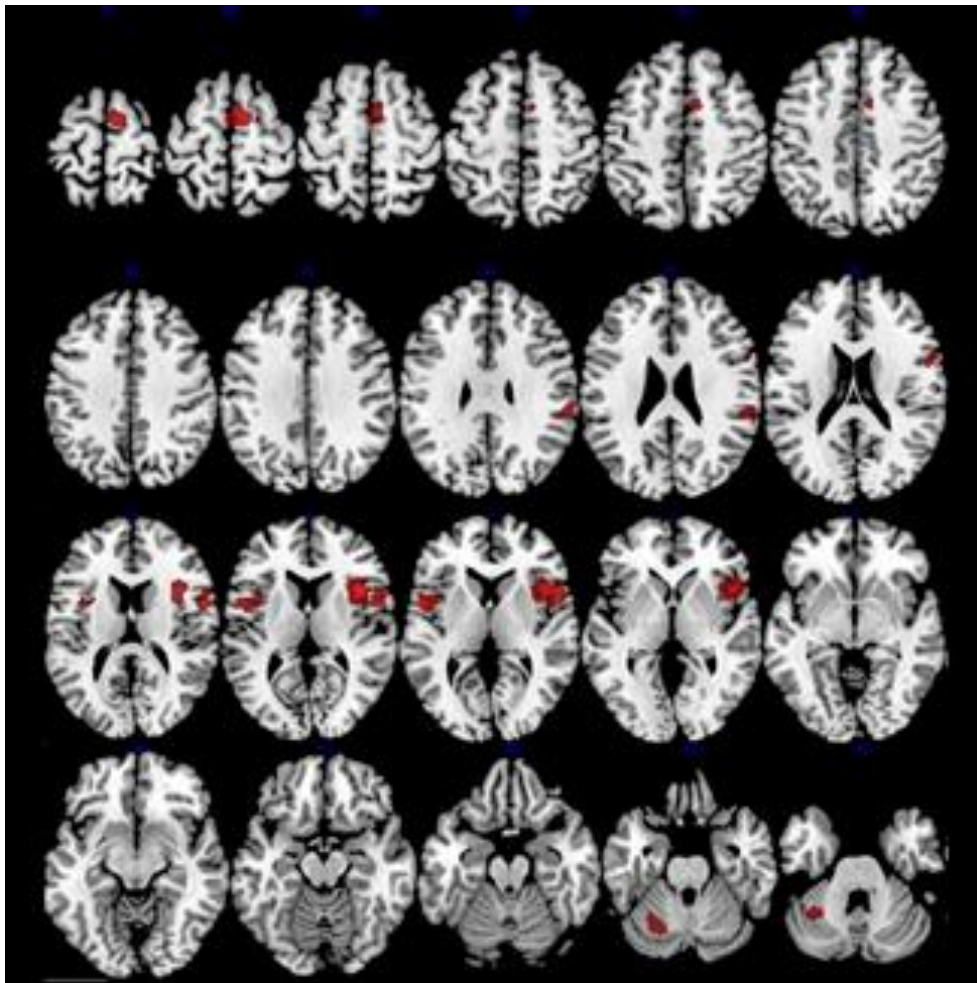


Abbildung 15: Diese Abbildung zeigt in 21 axialen Schichten den Haupteffekt der Schmerzbedingung in der Sportgruppe zu T2 mit Aktivierungen in der SMA rechts, DLPFC rechts, ACC rechts, SII rechts, Insel beidseits und Zerebellum links ($p < 0,05$ FWE korrigiert, Mindestclustergröße 10 Voxel).

Kontrollgruppe

Die Gruppenanalyse der Kontrollgruppe ergab zu T1 und zu T2 deutliche Aktivierungsmuster in der Schmerzmatrix mit Einbeziehung von Regionen für die sensorisch-diskriminative (Thalamus, SI, SII), affektiv-motivationale (Insel, ACC), kognitive (mPFC, DLPFC) und motorische (M1, SMA, Zerebellum) Komponente der zentralen Schmerzverarbeitung.

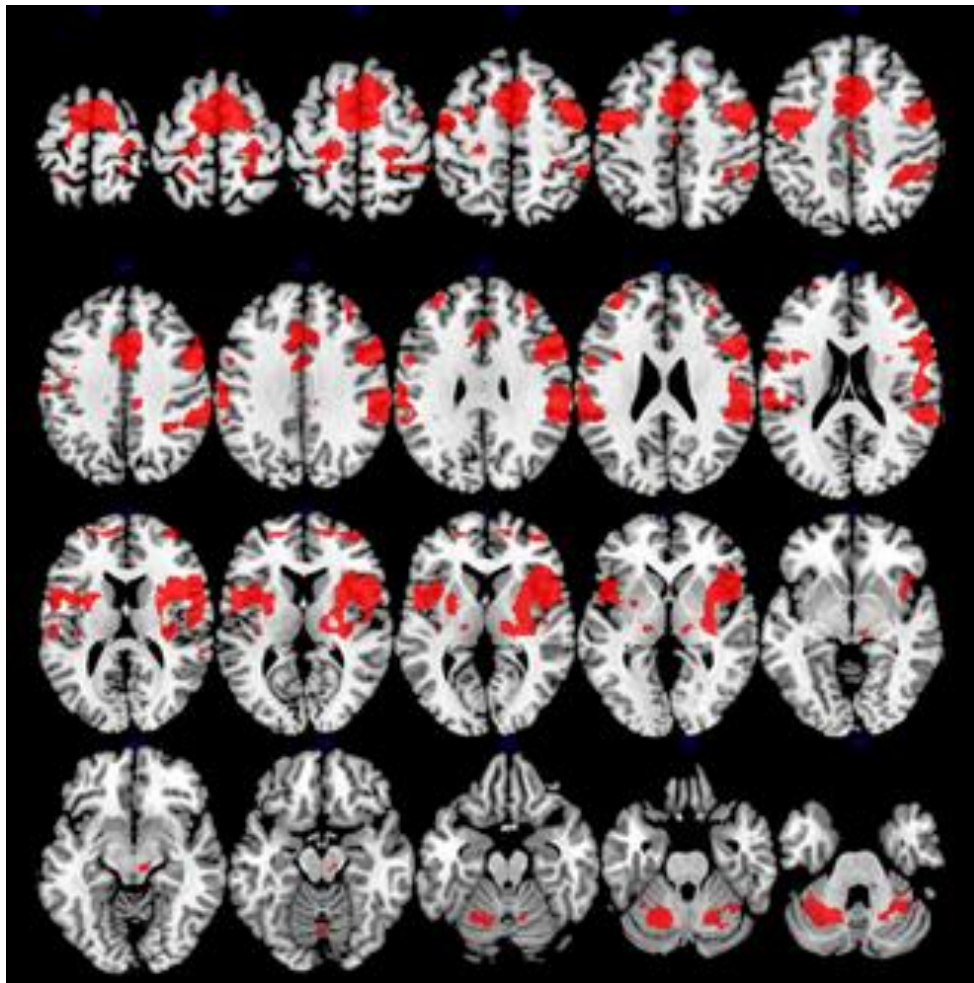


Abbildung 16: Diese Abbildung zeigt in 21 axialen Schichten den Haupteffekt der Schmerzbedingung in der Kontrollgruppe zu T1 mit Aktivierungen in SMA beidseits, M1 beidseits, mPFC beidseits, DLPFC beidseits, ACC beidseits, SI beidseits, SII beidseits, Insel beidseits, Thalamus beidseits, Basalganglien beidseits sowie Zerebellum beidseits ($p < 0,05$ FWE korrigiert, Mindestclustergröße 10 Voxel).

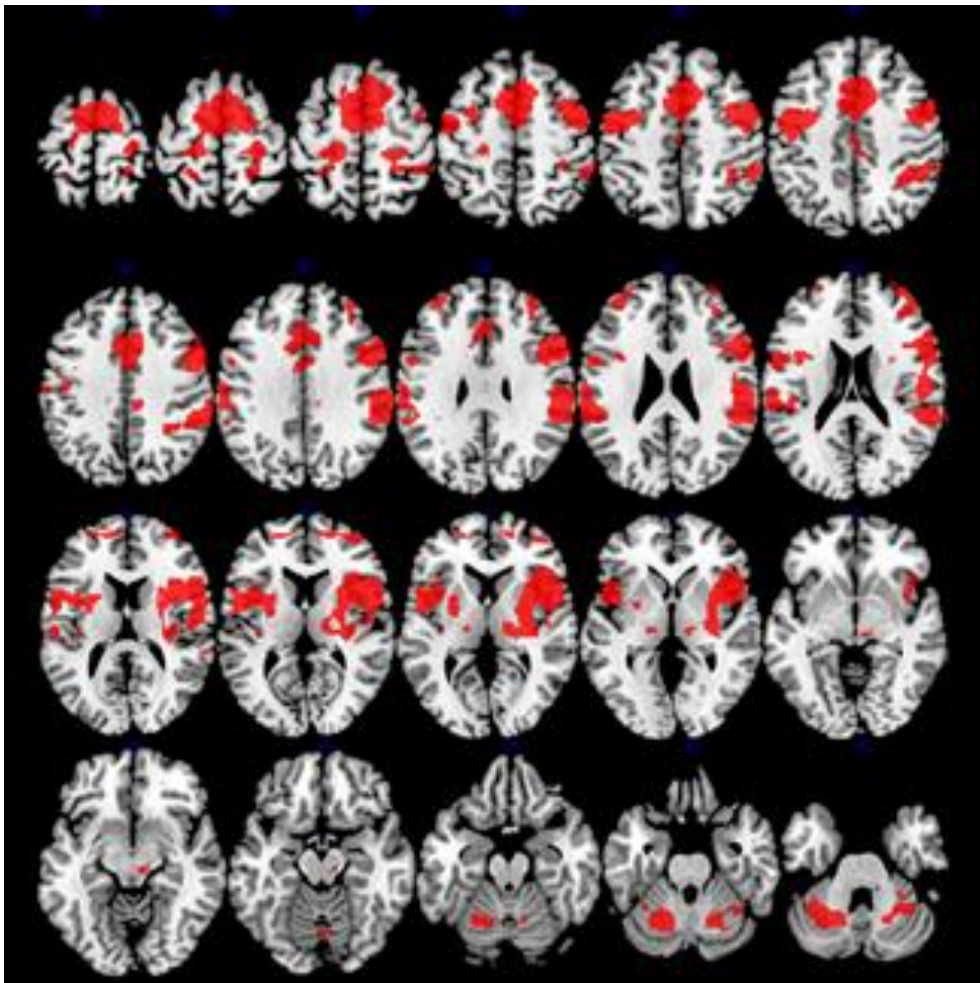


Abbildung 17: Diese Abbildung zeigt in 21 axialen Schichten den Haupteffekt der Schmerzbedingung in der Kontrollgruppe zu T2 mit Aktivierungen in SMA beidseits, M1 beidseits, mPFC beidseits, DLPFC beidseits, ACC beidseits, SI beidseits, SII beidseits, Insel beidseits, Thalamus beidseits, Basalganglien beidseits sowie Zerebellum beidseits ($p < 0,05$ FWE korrigiert, Mindestclustergröße 10 Voxel).

Anhand der oben gezeigten Analysen konnten die typischen Aktivierungsmuster innerhalb der Schmerzmatrix, wie in der Literatur beschrieben, durch das angewandte Hitzeschmerzparadigma reproduziert werden (Peyron et al., 2000; Apkarian et al., 2005; Duerden und Albanese, 2013).

3.5.2 Konjunktionsanalyse

Um genauer signifikante Überlappungen der zerebralen Aktivierungen in beiden Gruppen (Sportler, Kontrollen) zu beiden Untersuchungszeitpunkten (T1, T2) zu überprüfen, wurde eine Konjunktionsanalyse durchgeführt. Diese Analyse ergab eine Überlappung der Schmerzmatrixaktivierungen in Regionen der sensorisch-deskriptiven (Thalamus, SII), affektiv-motivationalen (Insel, ACC, PFC) sowie der motorischen (SMA, Zerebellum) Komponenten der zentralen Schmerzverarbeitung, außerdem zeigte sich eine signifikante Überlappung in der Region des PAGs (deszendierende Schmerzhemmung).

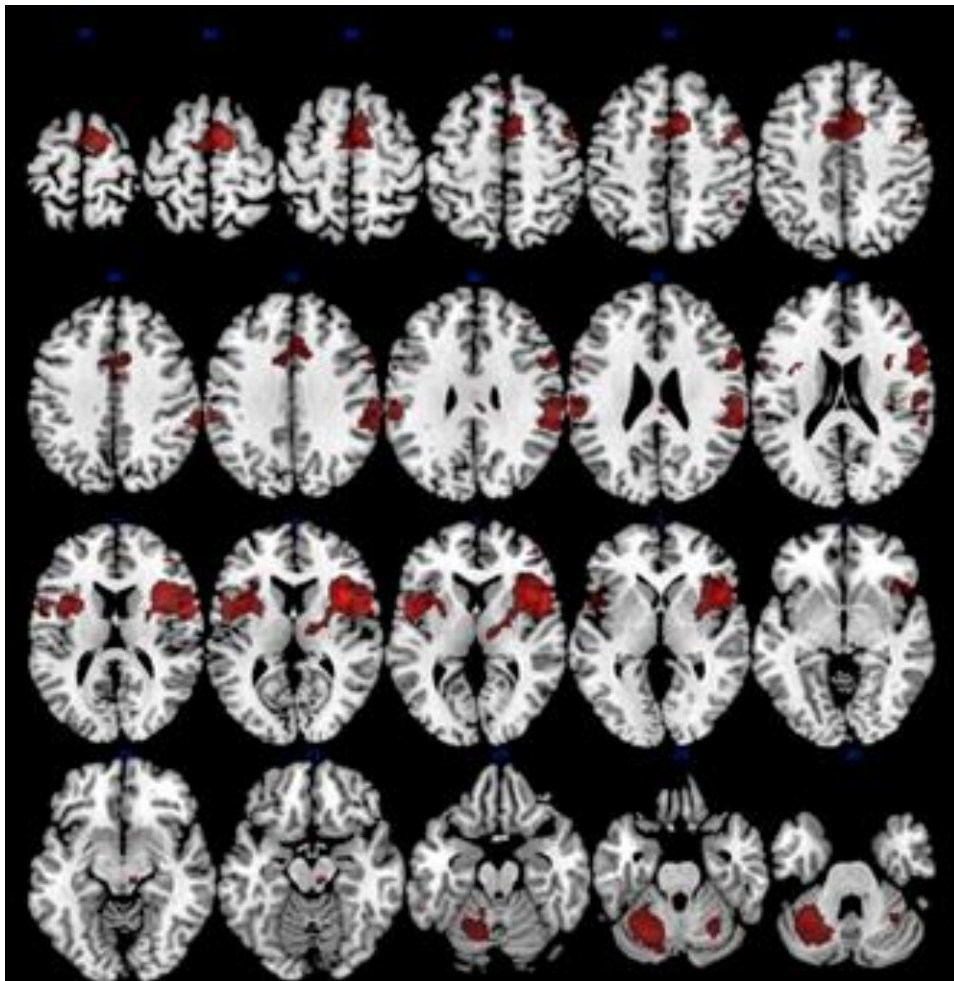


Abbildung 18: Diese Abbildung zeigt in 21 axialen Schichten die Ergebnisse einer Konjunktionsanalyse mit Aktivierungen in der SMA beidseits, im DLPFC rechts, im ACC beidseits, in SII beidseits, in der Insel beidseits, im Thalamus rechts, im PAG sowie im Zerebellum beidseits ($p < 0,05$ FWE korrigiert, Mindestclustergröße 10 Voxel).

3.5.3 Interaktionsanalyse

Die Interaktionsanalyse beider Gruppen und beider Untersuchungszeitpunkte mittels des flexiblen faktoriellen Designs zeigte differentielle Effekte in der anterioren Insel rechts sowie in der supplementär motorischen Area (SMA)/prämotorischen Kortex (PMC) links. Dabei entsprachen die Effekte in der Insel der Studienhypothese, basierend auf eigenen Voruntersuchungen (Scheef et al., 2012).

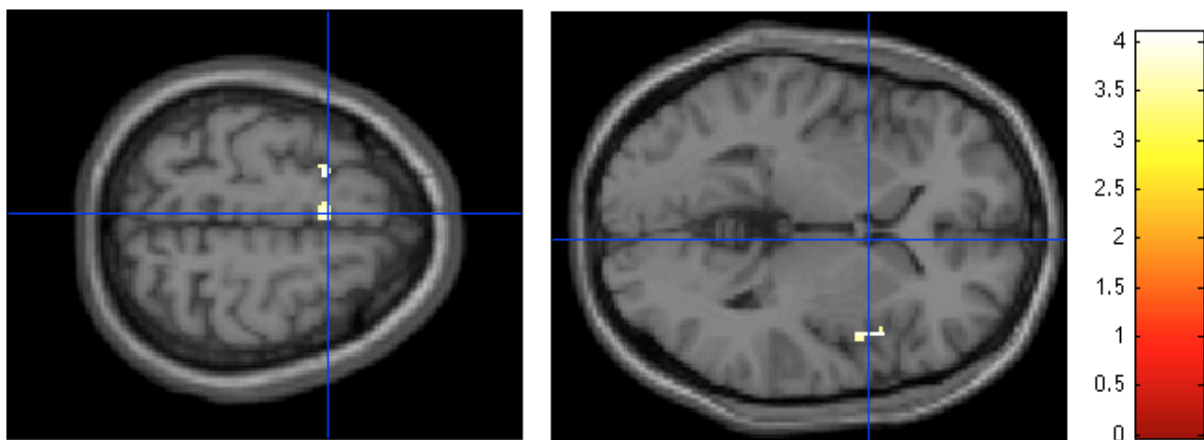


Abbildung 19: Diese Abbildung zeigt den Interaktionseffekt beider Gruppen. Hiermit konnten signifikante Effekte in der rechten Inselregion sowie in der SMA / PMC links nachgewiesen werden ($p < 0,001$ unkorrigiert, Mindestclustergröße 10 Voxel).

Region	Koordinaten (x,y,z; mm)	Clustergröße	p-Wert	T-Wert
Insel rechts	46 10 2	17	0,000	4,09
SMA links	-4 8 60	16	0,000	3,81
PMC links	-22 8 60	11	0,000	3,96

Tabelle 4: Aktivierungsloci der durchgeführten Interaktionsanalyse. Die Koordinaten geben das Voxel mit der höchsten Aktivierung (Peak) an. Die Clustergröße wird in Voxel angegeben.

Plots

Durch das Plotten der Aktivitäten in der rechten Insel (affektive Schmerzregion) und der linken SMA (motorische Planungsregion) über beide Gruppen und Zeitpunkte hinweg wurde es möglich, genauer zu beurteilen, wodurch die Interaktionseffekte hervorgerufen wurden. Letztlich zeigten sich in beiden Regionen gegensätzliche Effekte in beiden Gruppen:

Der Interaktionseffekt in der Insel wurde hauptsächlich durch eine Aktivierungsabnahme in der Sportgruppe hervorgerufen.

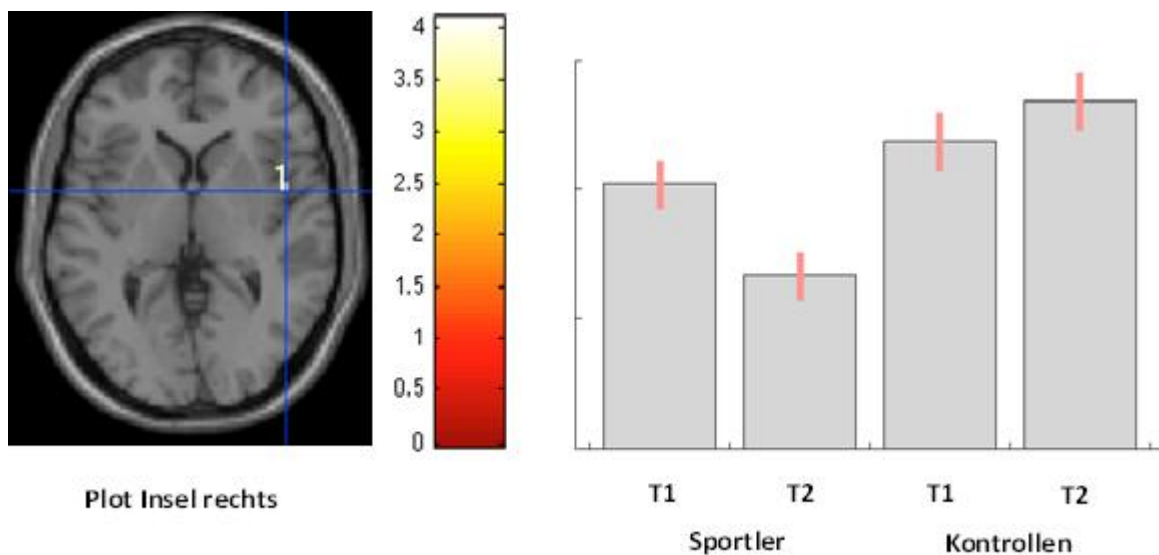


Abbildung 20: Ein Plot der rechten Insel zeigt im longitudinalen Verlauf eine deutliche Aktivierungsabnahme in der Sportgruppe sowie eine diskrete Aktivierungszunahme in der Kontrollgruppe (Diagramm).

Der Interaktionseffekt in der SMA wurde hauptsächlich durch eine Aktivierungszunahme in der Kontrollgruppe hervorgerufen.

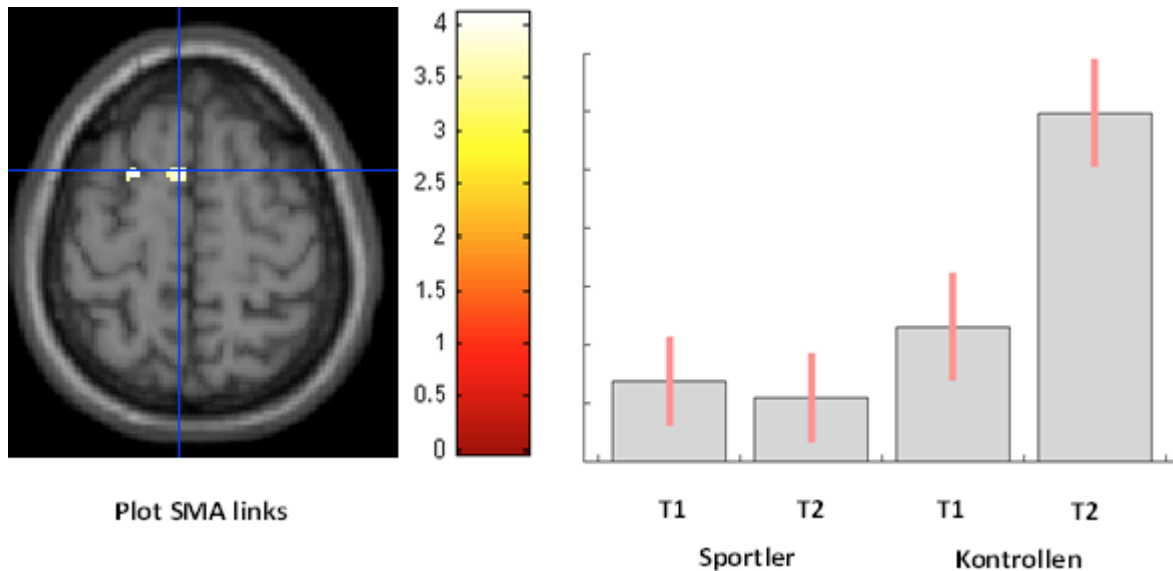


Abbildung 21: Ein Plot der linken supplementär motorischen Area (SMA) zeigt im longitudinalen Verlauf eine deutliche Aktivierungszunahme in der Kontrollgruppe sowie eine diskrete Aktivierungsabnahme in der Sportgruppe (Diagramm).

3.5.4 Post-hoc Analysen

Gruppenvergleiche

Zu T1 ergab der Gruppenvergleich (Sportler versus Kontrollen) keine signifikanten Unterschiede.

Vergleiche innerhalb der Sportgruppe

Der Kontrast $T1 > T2$, mit dem gezielt nach einer schmerzassoziierten Aktivitätsabnahme im Anschluss an die Sport-Intervention gesucht wurde, ergab in der Sportgruppe eine deutliche Abnahme der Aktivität in der anterioren Insel bilateral. Der umgekehrte Kontrast ($T2 > T1$) zeigte keinen Effekt.

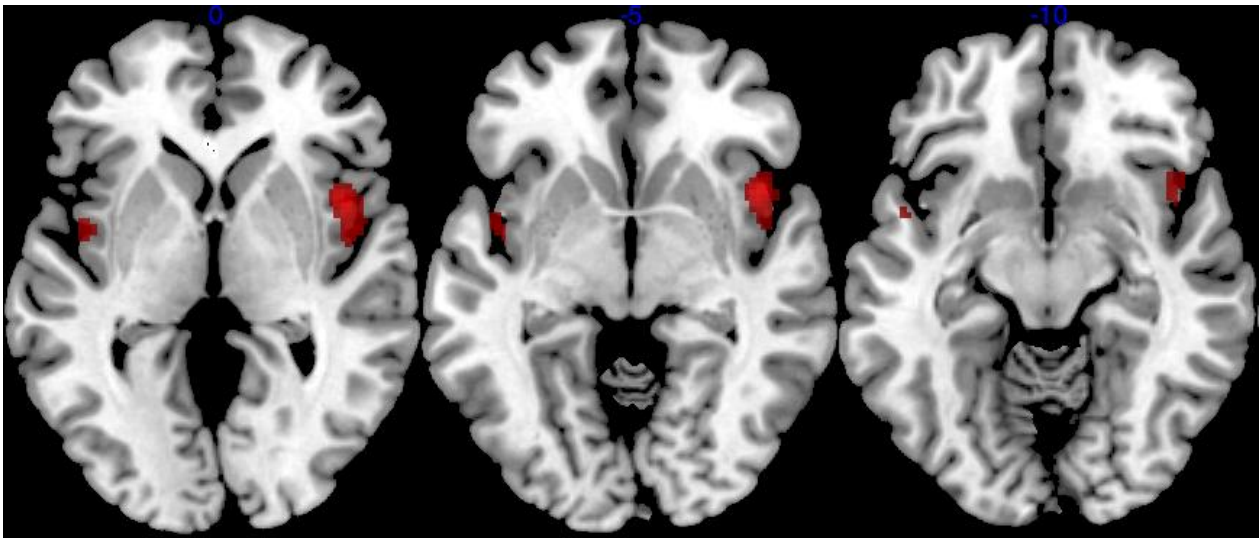


Abbildung 22: Diese Abbildung zeigt in 21 axialen Schichten den Kontrast T1 > T2 in der Sportgruppe. Hiermit wurde gezielt nach Aktivierungsabnahmen im Anschluss an die Intervention gesucht. Der Haupteffekt zeigt sich in der anterioren Insel beidseits ($p < 0,001$ unkorrigiert, Mindestclustergröße 10 Voxel).

Region	Koordinaten (x,y,z; mm)	Clustergröße	p-Wert	T-Wert
Insel rechts	44 10 0	291	0,000	7,27
Insel links	-44 0 -4	83	0,000	5,56

Tabelle 5: Aktivierungsloci des Kontrasts T1 > T2 in der Sportgruppe. Die Koordinaten geben das Voxel mit der höchsten Aktivierung (Peak) an. Die Clustergröße wird in Voxel angegeben.

Vergleiche innerhalb der Kontrollgruppe

Der Kontrast T1 > T2 ergab in der Kontrollgruppe keine Effekte, während der umgekehrte Kontrast (T2 > T1) erhöhte Aktivitäten in der SMA, im Zerebellum (motorische Areale) sowie in SI (sensorisches Areal) zeigt ($P < 0,001$ unkorrigiert, Mindestclustergröße 10 Voxel).

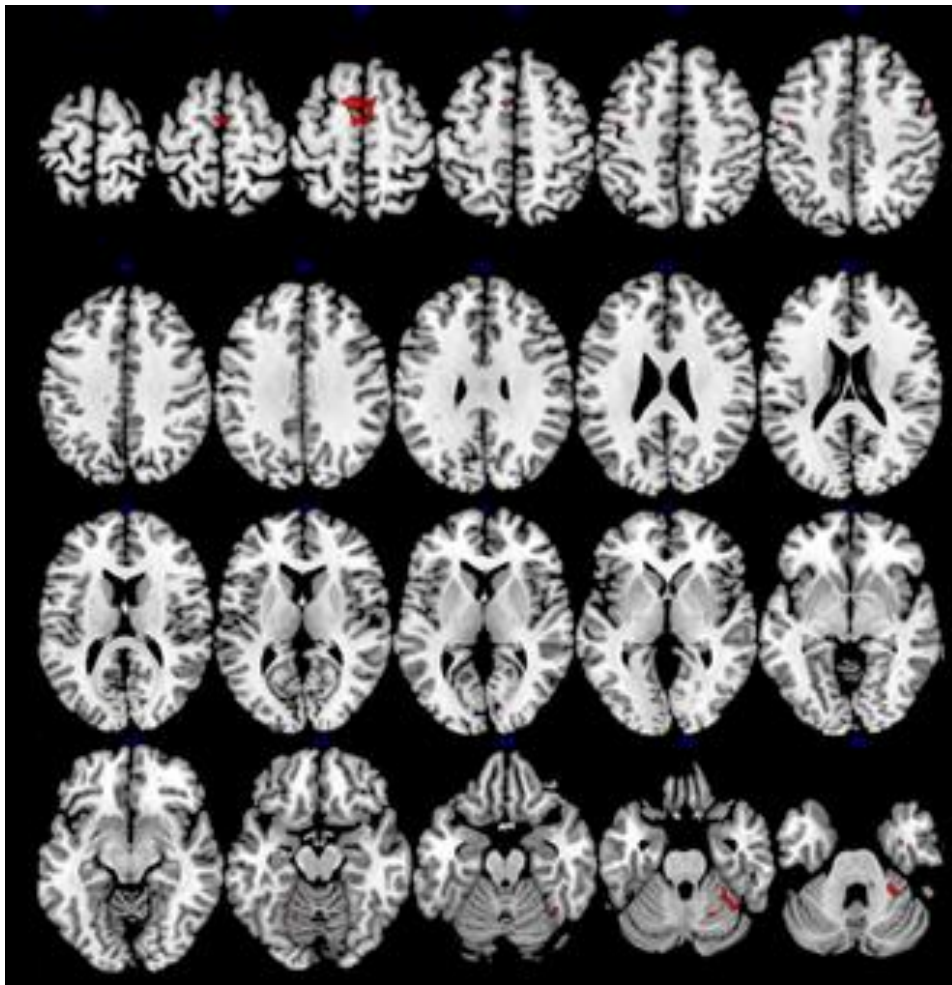


Abbildung 23: Diese Abbildung zeigt in 21 axialen Schichten den Kontrast T2 > T1 in der Kontrollgruppe. Hiermit wurde gezielt nach Aktivierungszunahmen im Anschluss an die Intervention gesucht. Der Haupteffekt zeigt sich in der in SMA beidseits, SI links sowie im Zerebellum rechts ($p < 0,001$ unkorrigiert, Mindestclustergröße 10 Voxel).

Region	Koordinaten (x,y,z; mm)	Clustergröße	p-Wert	T-Wert
Zerebellum rechts	36 -52 -24	109	0,000	6,66
SMA rechts	2 -6 64	302	0,000	5,69
SMA links	-12 6 60	302	0,000	5,08
SI links	-42 -10 48	15	0,000	4,33

Tabelle 6: Aktivierungsloci des Kontrasts T2 > T1 in der Kontrollgruppe. Die Koordinaten geben das Voxel an mit der höchsten Aktivierung (Peak) an. Die Clustergröße wird in Voxel angegeben.

3.6 Schmerzevaluation

Die folgende Tabelle zeigt die Evaluation der applizierten Schmerzreize in beiden Gruppen (Sportler, Kontrollen) zu beiden Zeitpunkten (T1, T2):

	Sportler			Kontrollen			Interaktion
	T1	T2	p-Wert	T1	T2	p-Wert	p-Wert
Schmerzbewertung	2,60 ± 0,63	2,53 ± 0,52	0,670	2,46 ± 0,52	2,85 ± 0,55	0,096	0,092

Tabelle 7: Gruppenspezifische Bewertung der applizierten Schmerzreize zu beiden Untersuchungszeitpunkten (T1, T2) auf einer numerischen Skala (0 – 5; MPQ) mit Interaktionsanalyse.

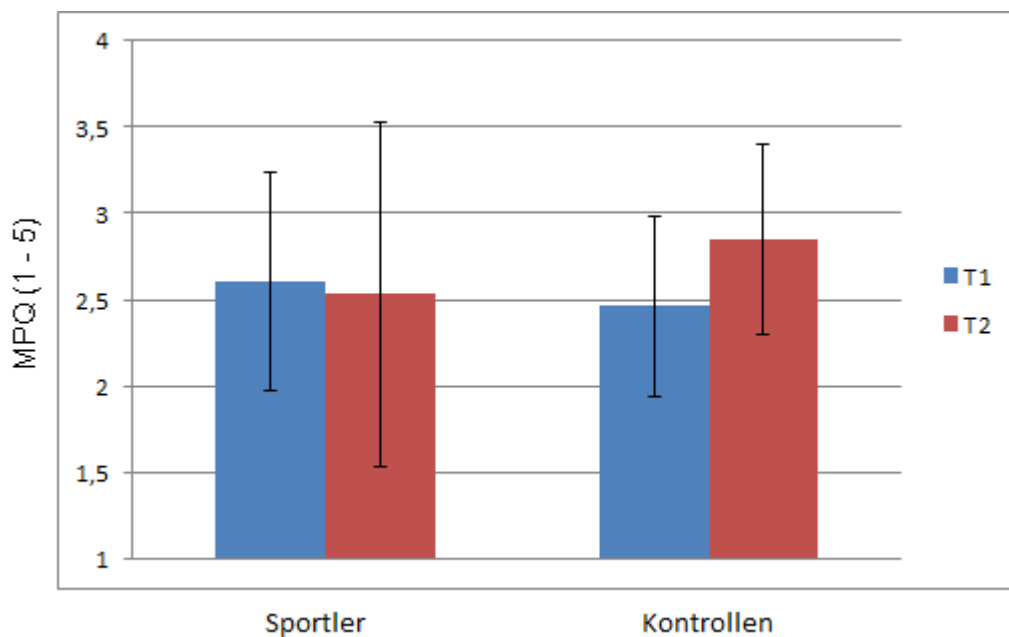


Abbildung 24: Bewertung der applizierten Schmerzreize auf einer numerischen Skala (0 - 5; MPQ). Die Sportgruppe zeigt nur eine diskrete Abnahme der Schmerzevaluation nach Intervention ohne Signifikanz ($p = 0,670$), die Kontrollgruppe weist einen Trend ($p = 0,096$) in Richtung einer Zunahme der wahrgenommenen Schmerzintensität auf. Die Interaktionsanalyse zeigt ebenfalls einen Trend ($p = 0,092$).

Die Sportgruppe zeigte nur eine geringe Abnahme der Schmerzevaluation nach der Intervention ohne Signifikanz ($p = 0,670$). Hingegen wies die Kontrollgruppe einen Trend ($p = 0,096$) in Richtung einer Zunahme der wahrgenommenen Schmerzintensität auf.

Durch diese gegensätzlichen Effekte ergab die Interaktionsanalyse eine angedeutete sportassoziierte Modulation durch die Intervention ($p = 0,092$), jedoch oberhalb der Signifikanzschwelle (Trend).

4. Diskussion

Neben der engmaschigen Kontrolle beider Gruppen hinsichtlich ihrer sportlichen Aktivität in den wöchentlichen Laufgruppen zeigte die umfassende Leistungsdiagnostik in der Sportgruppe eine signifikante Abnahme der Ruhefrequenz und des systolischen Blutdruckes sowie eine Zunahme der VO_{2max} . In der Kontrollgruppe wurden keine signifikanten Änderungen dieser Parameter registriert. Die Interaktionsanalyse ergab verglichen mit der Kontrollgruppe eine signifikante Zunahme der VO_{2max} in der Sportgruppe über den sechsmonatigen Untersuchungszeitraum. Hier zeigte sich außerdem ein Trend in Bezug auf die Ruheherzfrequenz (mit einer Abnahme in der Sportgruppe im Gruppenvergleich). Diese Ergebnisse objektivieren somit die körperliche Anpassung im Sinne einer Fitnesssteigerung als Folge der Ausdauersport-Intervention in der Sportgruppe (im Vergleich zur anhaltenden Ausdauersport-Karenz der Kontrollgruppe). Somit lassen sich die Ergebnisse der erhobenen Verhaltenstestungen und der funktionellen Bildgebung mit dieser signifikanten Fitnesssteigerung durch regelmäßiges Ausdauertraining in Beziehung setzen.

Die Ergebnisse des neuropsychologischen Screenings führten zum Nichteinschluss von vier Probanden aufgrund von Depressionen sowie Angst- und Panikstörungen. Diese Entscheidung basierte auf der bekannten reziproken Interaktion zwischen Schmerz und Emotion (Fishbain et al., 1997; Romano und Turner, 1985). Bildgeberisch konnten Strigo et al. bei depressiven Patienten eine Erhöhung der schmerzbezogenen Aktivierung in affektiven Schmerzarealen (Amygdala, ACC, Insel) sowie eine geringere Aktivierung des PAGs als Zeichen der gestörten Rekrutierung des deszendierenden antinozizeptiven Systems (Strigo et al., 2008) nachweisen. Zelman et al. zeigten auch, dass die Induktion negativer affektiver Stimmung zu einer erniedrigten Schmerztoleranz führt (Zelman et al., 1991). Ferner geht eine erhöhte Angst und eine veränderte Schmerzerwartung (z.B. bei Angststörungen) mit einer erhöhten Aktivierung von affektiven (ACC, anteriore Insel) sowie kognitiven (PFC) Arealen innerhalb der Schmerzmatrix einher (Koyama et al., 2004). Die o.g. Probanden wurden demnach mit der Intention von der Studie

ausgeschlossen, mögliche interagierende Effekte in der Bildgebung sowie auf Verhaltensebene zu verhindern. Die finale Gruppe zeigte unauffällige Werte im BDI zu beiden Untersuchungszeitpunkten und somit keinen Hinweis auf aktuelle depressive Episoden.

In der fMRT-Untersuchung wies die Gruppenanalyse signifikante Aktivierungsmuster innerhalb der durch viele Studien etablierten und durch Metaanalysen validierten sogenannten Schmerzmatrix auf (Peyron et al., 2000; Ingvar, 1999; Apkarian et al., 2005; Bushnell und Apkarian, 2006; Duerden und Albanese, 2013). Neben den sich weitgehend überlappenden Aktivierungsmustern der Gruppenanalysen (within group: Sportler / Kontrollen zu T1 und T2) machte die Konjunktionsanalyse in der vorliegenden Studie deutlich, dass distinkte Areale der humanen Schmerzmatrix eine reproduzierbare Aktivierung zeigen und somit die Voraussetzungen für die Ermittlung modulierender Aktivität durch eine Ausdauersporttraining in dieser Studie gewährleistet sind. Die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesenen Aktivierungen ließen sich dem Thalamus, dem sensorischen Kortex (SI, SII), dem ACC, der Insel, der SMA, dem Zerebellum, dem mPFC sowie dem DLPFC zuordnen. Eine signifikante Überlappung über die Gruppen und Zeitpunkte hinweg zeigte sich insbesondere in SII, im ACC, in der Insel, in der SMA, im Zerebellum, im DLPFC, sowie im PAG.

SII zeigte in der vorliegenden Arbeit typischerweise eine bilaterale Aktivierung als Zeichen der Beteiligung des lateralen Schmerzsystems, wie sie auch in einer Vielzahl von fMRT-Studien gezeigt worden ist (Peyron et al., 2000; Timmermann et al., 2001; Duerden und Albanese, 2013; Bushnell und Apkarian, 2006). Regionen des medialen Schmerzsystems (ACC, Insel) zeigten ebenfalls signifikante Aktivierungen. Beide Regionen (ACC, Insel) gehören zu den am häufigsten aktivierten Arealen in Schmerzbildgebungsstudien (Treede et al., 1999; Peyron et al., 2000; Duerden und Albanese, 2013). Die SMA sowie das Zerebellum als motorische Areale zeigten ebenfalls deutliche Hitzeschmerzassoziierte Aktivierungen. Das PAG als Schlüsselregion für die deszendierende, opioiderg vermittelte Antinozizeption (Sandkühler, 1996; Valet et al., 2004; Tracey und Mantyh, 2007) zeigte in unserer Studie ebenfalls eine signifikante Aktivierung. Die Rekrutierung des PAG

(Konjunktionsanalyse) lässt sich somit als Beteiligung des deszendierenden antinozizeptiven Systems interpretieren.

In der nachfolgenden Analyse zur Prüfung der Arbeitshypothese im Rahmen der Interaktionsanalyse wurde ein flexibles faktorielles Design gewählt (Glaescher und Gitelman, 2008). Mittels der Interaktionsanalyse wurde gezielt nach einer ausdauersportspezifischen longitudinalen Modulation in schmerzverarbeitenden Arealen gesucht. Besonders interessant waren dabei Aktivierungsabnahmen, die spezifisch in der Sportgruppe auftreten. Die Interaktionsanalyse zeigte eine signifikante Abnahme der insulären Aktivierung rechtsseitig in der Sportgruppe (im Vergleich zur Kontrollgruppe). Die Insel gilt als wichtige Region für die Verarbeitung der affektiv-motivationalen Schmerzkomponente (s.o.). Ein Plot aus dem Maximum des Interaktionseffektes in der rechten Insel zeigte differentielle Effekte in beiden Gruppen, mit einer deutlichen Aktivierungsabnahme in der Sportgruppe und einer geringen Aktivierungszunahme in der Kontrollgruppe. Es zeigte sich ein ähnlicher differentieller Effekt in prämotorischen Regionen der Schmerzmatrix (SMA / PMC). Ein Plot der SMA legt dabei nahe, dass dieser Effekt hauptsächlich durch eine Aktivierungszunahme in der Kontrollgruppe verursacht war, während eine geringe Aktivierungsabnahme in der Sportgruppe zu beobachten war.

Verschiedene post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um die Ergebnisse der Interaktionsanalyse weiter zu untermauern. Der Gruppenvergleich zu Beginn der Studie (T1) zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der schmerzbedingten Aktivierungsmuster. Es zeigte sich somit kein Hinweis auf bereits bestehende Unterschiede in der Schmerzverarbeitung in beiden Gruppen. Der longitudinale Vergleich in der Sportgruppe (T1 vs. T2) zeigte eine deutliche Abnahme der insulären Aktivität bilateral, während der longitudinale Vergleich in der Kontrollgruppe eine Aktivitätszunahme, insbesondere in Arealen für schmerzabhängige motorische Planung und Durchführung (SMA, Zerebellum) sowie in S1 zeigte. Diese post-hoc Analysen unterstützen somit die Ergebnisse der Interaktionsanalyse (s.o.).

Es ist wichtig hervorzuheben, dass diese bildgeberischen Effekte mit einem diskreten Verhaltenseffekt assoziiert waren, denn die subjektive Schmerzbewertung zeigte einen

den Bildgebungseffekten in der Insel kongruenten Verlauf: Es konnte analog zur Bildgebung ein gegensätzlicher Verlauf in beiden Gruppen identifiziert werden, i.e. mit Abnahmetendenz in der Sportgruppe und Zunahmetendenz in der Kontrollgruppe. Dies zeigte sich zwar in der Varianzanalyse als insignifikanter Effekt, allerdings als deutlicher Trend. Die insgesamt geringe Ausprägung dieses Verhaltenseffektes kann durch verschiedene mögliche Einflussfaktoren erklärt werden: Einerseits durch eine fehlende akute Ausdauersport-induzierte opioiderge Freisetzung (Scheef et al., 2012), andererseits lässt sich auch darüber spekulieren, dass der Trainingsumfang (sechsmonatiges Training; 3 x/Woche) noch nicht ausreichte, um signifikante antinozizeptive Verhaltenseffekte zu induzieren. Dennoch gibt das Ergebnis dieser Untersuchung einen Hinweis auf eine chronische Modulation der Schmerzverarbeitung (auf der Verhaltensebene) im longitudinalen Studiensetting.

Zusammenfassend konvergieren die multimodalen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in einer hypothesenkonformen chronischen Modulation der Schmerzverarbeitung, die auf eine regelmäßige Ausdauersport-Intervention zurückgeführt werden kann.

Der Aktivierungseffekt in der Insel lässt sich dahingehend interpretieren, dass dieser eine Abnahme des Schmerz-assoziierten affektiven Erlebens reflektiert. Der Interaktionseffekt in prämotorischen Arealen (SMA, PMC) wird als eine verstärkte (erforderliche) Planung von Fluchtreaktionen in der Kontrollgruppe während der wiederholten, wahrscheinlich besonders aversiven zweiten Schmerzapplikation gewertet, welche bei den Sportlern offensichtlich attenuiert wird. Somit kann spekuliert werden, dass diese Modulationen in affektiv-motivationalen (Insel) sowie in prämotorischen Arealen (SMA, PMC) möglicherweise sogar gekoppelt sind: Durch die Abnahme des affektiven Schmerzerlebens kann eine Abnahme der Fluchttendenz resultieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen Zusammenhänge mit Ergebnissen von vorhergehenden Arbeiten zur Untersuchung von akuten Sporteffekten: Boecker et al. zeigten mittels einer PET-Ligandenaktivierungsstudie bei zehn Athleten nach einem zweistündigen Lauf im Vergleich zur Ruhebedingung eine vermehrte opioiderge Freisetzung u.a. in der anterioren Insel (Boecker et al., 2008). In einer weiteren Arbeit

konnten Scheef et al. anhand einer fMRT-Studie an 20 Sportlern zeigen, dass ein zweistündiger Ausdauerlauf im Vergleich zu einem zweistündigen Spaziergang zu einer Abnahme der schmerzassoziierten Hirnaktivierungen in der Insel führte, die von einer Abnahme der Schmerzbewertung begleitet war (Scheef et al., 2012). Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit ergab die Untersuchung akuter antinozizeptiver Sporteffekte zusätzliche signifikante Modulationen im PAG, einer Region der deszendierenden Schmerzhemmung, welche durch opioiderge Freisetzungen nach akutem Sporttraining erklärt werden können.

Modulationen der schmerzbezogenen Aktivität in der Insel finden sich auch bei emotionalen Aufgaben. Dies konnten Roy et al. mittels einer fMRT-Untersuchung bei gesunden Probanden zeigen, in der emotionale Gesichter simultan zu einer Schmerzstimulation präsentiert wurden. Die schmerzbezogene insuläre Aktivität zeigte eine signifikante Zunahme bei der Präsentation negativer Emotionen und eine Abnahme bei der Präsentation positiver Emotionen (Roy et al., 2009). Es bestehen also experimentelle Hinweise, dass die Schmerzverarbeitung und die Emotionsverarbeitung eine reziproke Beziehung aufweisen (Price, 2000; Villemure und Bushnell, 2002). Neben emotionalen Prozessen können auch andere, nicht pharmakologische Strategien die Schmerzverarbeitung modulieren. Kognitive Prozesse wie Ablenkung (Bantick et al., 2002) und Änderungen der Schmerzerwartung (Koyama et al., 2005) beeinflussen außerdem die zentrale Schmerzverarbeitung.

Hinweise auf chronisch modulatorische Effekte von Ausdauersport auf die Schmerzperzeption wurden bereits in der Literatur dokumentiert. In einer Studie zeigte der Vergleich von 30 sportlich aktiven Probanden mit 30 Nichtsportlern höhere Druckschmerzschwellen in der Sportgruppe als Hinweis auf eine chronische Modulation der Schmerzverarbeitung durch Ausdauersport (Granges und Littlejohn, 1993). Eine weitere Querschnittserhebung zeigte, dass Läufer verglichen mit Nichtsportlern erhöhte Kälteschmerzschwellen aufweisen (Janal et al., 1994). Diese Befunde werden in der Literatur als Adaptation der Schmerzwahrnehmung durch das regelmäßige intensive sowie teilweise schmerzhafte Training gewertet (Hoffman und Hoffman, 2007). Allerdings wurden diese Hinweise lediglich aus Querschnittsstudien gewonnen, longitudinale Studien wurden nach eigener Kenntnis hierzu bisher nicht durchgeführt.

Ferner fehlen bisher jegliche bildgeberische Arbeiten zur Erfassung von chronischen Sporteffekten auf die zentrale Schmerzverarbeitung.

Akute antinozizeptive Sporteffekte erstrecken sich generell nur über einen kurzen Zeitraum nach Beendigung einer sportlichen Tätigkeit. Droste et al. beschrieben eine kurzfristige, akute Schmerzschwellenerhöhung, die nach 60 Minuten auf den Ausgangswert zurückkehrte. Diese Erhöhung der Schmerzschwellen war auch mit kurzfristigen Endorphinspiegelerhöhungen vergesellschaftet (Droste et al., 1991). Hoffmann et al. zeigten in einer Schmerzuntersuchung bereits 30 Minuten nach sportlicher Betätigung eine Rückbildung der Schmerzschwellenelevation (Hoffman et al., 2004). Da in der vorliegenden Studie eine mindestens zweitägige Sportkarenz vor den Untersuchungstagen bei allen Probanden sichergestellt wurde, können hier akute opioiderge Effekte ausgeschlossen werden. Ferner zeigte das Opiatimmunoassay der gesammelten Urinproben auf exogene Opiate bei sämtlichen untersuchten Probanden negative Ergebnisse. Somit konnten opiatbedingte Verfälschungen ausgeschlossen werden.

Im Gegensatz zu den akuten sportinduzierten Schmerzmodulationen (s.o.) lassen unsere Ergebnisse allenfalls eine tonische Modulation im opioidergen System, vermittelt durch regelmäßigen Ausdauersport, vermuten: Endogene Opiate ähneln in ihrer pharmakologischen Wirkung exogenen Opiaten wie Morphin. Sie entfalten ihre Wirkung durch die Bindung an μ -, κ - oder δ -Opioidrezeptoren. Endogene Opiate haben neben Stimmungs- und Schmerzregulation vielfältige Wirkungen auf diverse Körperfunktionen, u.a. Herz-Kreislauf-, Appetit-, Durst- sowie Temperaturregulation (Akil et al., 1998; Boecker et al., 2012). Endogene Opiate werden in drei Haupttypen unterteilt: Beta-Endorphin, das in erster Linie von der Hypophyse in die Blutbahn freigesetzt werden sowie Enkephalin und Dynorphin (Boecker et al., 2012). In der Sportforschung wurde bei Untersuchungen des opioidergen Systems hauptsächlich ein Augenmerk auf die Beta-Endorphine gerichtet. Diese binden an μ - und δ -Opioidrezeptoren (Raynor et al., 1994; Boecker et al., 2012). Die höchste Dichte der Opioidrezeptoren wurde im Hypothalamus, in limbischen Regionen sowie im PAG und im Hirnstamm gefunden (Boecker et al., 2012).

Alternativ zum obengenannten Erklärungsansatz unserer Ergebnisse (i.e. tonische opioiderge Modulation) ist zu diskutieren, dass diese Effekte gänzlich opiatunabhängig sind. Dies ist im Hinblick der Literaturlage zwar eher unwahrscheinlich (s.o.), kann aber letztlich nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da in dieser Arbeit keine endogenen Opiatbestimmungen durchgeführt wurden. Zudem erfolgte auch keine Gabe von Naloxon, einem Opiatrezeptorantagonisten, welcher die Wirkung endogener Opiate attenuieren kann. Andere mögliche Mechanismen, die für die hier beobachtete Schmerzmodulation in Frage kommen, sind allgemeine Entspannung bzw. die Entwicklung von Mechanismen zur Stressadaptation und zum Coping durch regelmäßigen Ausdauersport, wie in einigen Arbeiten berichtet wurde (Dua und Hargreaves, 1992; Neumann und Frasch, 2007).

Die longitudinale Untersuchung der Schmerzschwellen ergab keine signifikanten Änderungen der Schwellenwerte in der Sportgruppe. Eine mögliche Erklärung ist, dass vorbeschriebene Erhöhungen der Schmerzschwellen im Kontext Ausdauersport in der Literatur überwiegend aus Querschnittsuntersuchungen von Leistungssportlern stammen (Janal et al., 1994; Boecker et al., 2010). Ryan und Kovacic zeigten bereits 1966 einen Zusammenhang zwischen Sportintensität und Schmerztoleranz: Untersucht wurden drei Gruppen hinsichtlich ihrer Schmerztoleranz (Wettkampfathleten, Breitensportler, Nichtsportler). Die höchste Schmerztoleranz zeigte die Wettkampfgruppe, gefolgt von den Breitensportlern. Dieses Ergebnis liefert somit einen Hinweis auf eine positive Assoziation zwischen Sportintensität und dem Ausmaß der Schmerztoleranz. Es kann also gemutmaßt werden, dass in der vorliegenden Studie Trainingsdauer und Umfang nicht ausreichend waren, um signifikante Effekte auf die Schmerzschwellen hervorzurufen. Um diesen Punkt in Zusammenhang mit der funktionellen Bildgebung weiter aufarbeiten zu können, sind demnach in Zukunft Langzeitstudien mit intensiverem Training notwendig.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass mittels der vorliegenden Arbeit erstmalig bildgeberisch eine chronische Modulation affektiv-motivationaler sowie motorischer schmerzverarbeitender zentralnervöser Areale durch regelmäßige sportliche Intervention nachgewiesen werden konnte.

4.1 Methodenkritik

Die finale Gruppe bestand lediglich aus 28 Probanden, was für eine longitudinale Untersuchung eine grenzwertige Gruppengröße darstellt. Bei ähnlichen Untersuchungen in Zukunft ist es sinnvoll eine größere Initialgruppe einzuschließen. Trotz der Homogenität beider untersuchter Gruppen hinsichtlich der erhobenen Hintergrundvariablen ist nicht auszuschließen, dass beide Gruppen Unterschiede in der intrinsischen Motivation aufwiesen. Diesem potentiellen Bias könnte man in zukünftigen Arbeiten durch ein modifiziertes longitudinales Studiendesign, i.e. mit zusätzlicher regelmäßiger Betreuung der Kontrollgruppe oder dem Angebot eines Sportprogramms im Anschluss an die Untersuchung begegnen. In der vorliegenden Arbeit kann ein Placeboeffekt nicht vollständig eliminiert werden, da die Gruppenzugehörigkeit (Sportler vs. Kontrollen) den untersuchten Probanden nicht vorenthalten werden kann. Ein Betreuungsprogramm für die Kontrollgruppe, e.g. mit Dehnungsübungen und ohne Ausdauertraining, könnte einen möglichen Placeboeffekt wahrscheinlich nur partiell ausgleichen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit geben zwar erste Hinweise auf eine chronische Schmerzmodulation durch Ausdauersport. Die Bildgebung ist jedoch, isoliert betrachtet, nicht konklusiv. Zur weiterführenden Untersuchung und zur genaueren Überprüfung der Beteiligung des opioidergen Systems in der chronischen sportassoziierten Schmerzmodulation werden longitudinale Studien mit der Gabe von Naloxon, das als Opiatantagonist mögliche opioiderge Effekte attenuieren kann, erforderlich sein. Ferner können weiterführende PET-Ligandenstudien zur Überprüfung der chronischen Opiatrezeptorverfügbarkeit im ZNS hilfreich sein.

4.2 Ausblick

Die beschriebenen Effekte bei gesunden Probanden könnten für den gezielten Einsatz von Ausdauersport bei Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen sprechen. Ein protektiver Effekt von Sport gegen die Entwicklung von chronischen Schmerzsyndromen

wird bereits vermutet. Einen frühen Hinweis auf eine mögliche protektive Wirkung von Sport ergab z.B. eine Schlafentzugsstudie: Durch den Entzug des 4. Schlafstadiums entwickelten Probanden, die keinen regelmäßigen Sport trieben Fibromyalgie-ähnliche Symptome. Sportler entwickelten hingegen keine vergleichbaren Symptome (Moldofsky und Scarisbrick, 1976). Einige longitudinale Arbeiten in Populationen mit chronischen Rückenschmerzen sowie Schulter-Nacken-Schmerzen zeigen zudem eine positive Auswirkung regelmäßiger sportlicher Aktivität: Pernold et al. zeigten in einer fünfjährigen Studie eine signifikante sportassoziierte Minderung der Schmerzbewertung bei Patienten mit Schulter-Nacken-Schmerzen (Pernold et al., 2005). Mortimer et al. fanden auch in einer fünfjährigen Studie eine positive Assoziation des Sports mit der Besserung der Schmerzsymptomatik bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Mortimer et al., 2006). Insgesamt beruht der heutige Wissensstand über die Auswirkung von sportlicher Aktivität bei Patienten mit Schmerzsyndromen lediglich auf Verhaltenseffekten ohne die Anwendung von Bildgebungsuntersuchungen. Zum besseren Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen und ggf. zum gezielten therapeutischen Einsatz von Sport sind in Zukunft entsprechende weiterführende Bildgebungsstudien bei klinischen Populationen erforderlich.

5. Zusammenfassung

Es ist bekannt, dass Sport zu einer Modulation der Schmerzverarbeitung führt. Sportler weisen höhere Toleranzschwellen für Schmerz auf als Nichtsportler. Nach akuter sportlicher Aktivität tritt bei trainierten Athleten eine Elevation der Schmerzschwellen auf. Kürzlich gelang es, die zugrunde liegenden zentralnervösen Mechanismen mittels fMRT zu ermitteln. Diese Effekte nach akuter zweistündiger Ausdauerbelastung waren mit einer akuten zentralnervösen opioidergen Freisetzung (Boecker et al., 2008) und einer verminderten Aktivierung in schmerzverarbeitenden Arealen (Scheef et al., 2012) vergesellschaftet.

Im Gegensatz dazu sind die zugrundeliegenden Mechanismen eines regelmäßigen Ausdauersporttrainings auf die Schmerzverarbeitung bisher nicht experimentell untersucht worden. In dieser Arbeit wurden diese Mechanismen erstmalig mittels einer longitudinalen fMRT-Studie untersucht:

Die sechsmonatige, kontrollierte Studie wurde von 28 gesunden männlichen rechtshändigen Probanden abgeschlossen (15 Sportler und 13 Kontrollprobanden). Die Sportler absolvierten ein sechsmonatiges Lauftrainingsprogramm, während die Kontrollen keinen Ausdauersport trieben. Zu Beginn ($T = 0$ Monate) und zum Ende des Studienzeitraumes ($T = 6$ Monate) wurden die hitzeschmerzabhängigen Hirnaktivierungen mittels fMRT in einem Block-Design gemessen. Abschließend wurde der applizierte Hitzeschmerz auf einer numerischen Skala bewertet. Ferner wurden zu beiden Zeitpunkten Fitnessparameter (Ruhefrequenz, Blutdruck, $VO_2\text{max}$) sowie Schmerz- und Fühlschwellen untersucht.

In der Sportgruppe konnte eine signifikante Abnahme der Ruhefrequenz ($p = 0,007$) und des systolischen Blutdruckes ($p = 0,025$) sowie eine signifikante Zunahme der $VO_2\text{max}$ ($p < 0,001$) als Zeichen einer körperlichen Adaptation gemessen werden, während keine signifikanten Unterschiede in der Kontrollgruppe gemessen wurden. Die Interaktionsanalyse zeigte eine signifikante Zunahme der $VO_2\text{max}$ ($p < 0,001$) in der Sportgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Schmerz- und Fühlschwellen der Probanden wiesen keine signifikanten Änderungen auf. Die fMRT-Untersuchung zeigte

in der Interaktionsanalyse eine Abnahme der Aktivierung in der Insel rechts-hemisphärisch sowie in prämotorischen Arealen (SMA, PMC) linkshemisphärisch in der Sportlergruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Bewertung des applizierten Schmerzes zeigte einen der Bildgebung (Insel) kongruenten Verlauf mit Abnahmetendenz in der Sportgruppe und Zunahmetendenz in der Kontrollgruppe, jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus.

Post-hoc Analysen zeigten in der Sportgruppe eine verminderte Aktivierung in der Insel beidseits ($p < 0,001$, unkorrigiert), während in der Kontrollgruppe eine Zunahme der schmerzbedingten Aktivierung vor allem in motorischen Arealen (SMA, Zerebellum) sowie in SI nachgewiesen wurde.

Mittels dieser Arbeit konnten zusammenfassend erstmalig schmerzmodulatorische Effekte eines regelmäßigen Ausdauersports gezeigt werden. Diese fanden einerseits in einer Region statt, der eine Verarbeitung affektiv-motivationaler Schmerzkomponenten zugeschrieben wird (Insel), andererseits in motorischen Planungsarealen (SMA/PMC). Zusammenfassend lässt sich mit diesen Ergebnissen - in Erweiterung zum jetzigen Wissensstand bei sportabhängiger akuter Schmerzmodulation - schlussfolgern, dass eine regelmäßige sportliche Aktivität zu einer chronischen Modulation der affektiv-motivationalen Schmerzverarbeitung führt. Hierfür werden zugrunde liegende tonische opioiderge Mechanismen vermutet. Diese Hypothese kann aber auf der Grundlage der vorliegenden Daten weder verifiziert noch falsifiziert werden. Vor einem gezielten Einsatz von Ausdauersporttraining bei Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen sind entsprechende weiterführende experimentelle Untersuchungen erforderlich.

6. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: DESCARTES SCHMERZ	12
ABBILDUNG 2: ASZENDIERENDE SCHMERZBAHNEN UND SCHMERZMATRIX	15
ABBILDUNG 3:: DESZENDIERENDE NOZIZEPTIVE BAHNEN	21
ABBILDUNG 4: VERLAUF DER „HEMODYNAMIC RESPONSE FUNCTION“ (HRF)	23
ABBILDUNG 5: FMRT-PARADIGMA	30
ABBILDUNG 6: FIRST-LEVEL-MODELL	33
ABBILDUNG 7: DAS FLEXIBLE FAKTORIELLE MODELL	34
ABBILDUNG 8: T-TEST FÜR UNABHÄNGIGE STICHPROBEN	35
ABBILDUNG 9: T-TEST FÜR GEPAARTE STICHPROBEN	36
ABBILDUNG 10: NUMERISCHE SKALA AUS DEM MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE (MPQ)	37
ABBILDUNG 11: DIAGRAMM DES STUDIENVERLAUFES	39
ABBILDUNG 12: WÄRMEFÜHLSCHWELLEN	43
ABBILDUNG 13: HITZESCHMERZSCHWELLEN	44
ABBILDUNG 14: HAUPTEFFEKT SPORTLER T1	45
ABBILDUNG 15: HAUPTEFFEKT SPORTLER T2	46
ABBILDUNG 16: HAUPTEFFEKT KOTROLLEN T1	47
ABBILDUNG 17: HAUPTEFFEKT KOTROLLEN T2	48
ABBILDUNG 18: KONJUNKTIONSANALYSE	49
ABBILDUNG 19: INTERAKTIONSEFFEKTE	50
ABBILDUNG 20: PLOT INSEL RECHTS	51
ABBILDUNG 21: PLOT SMA LINKS	52
ABBILDUNG 22: T1 > T2 SPORTLER	53
ABBILDUNG 23: T2 > T1 KONTROLLEN	54
ABBILDUNG 24: SCHMERZBEWERTUNG	55

7. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: HINTERGRUNDVARIABLEN	40
TABELLE 2: FITNESSPARAMETER	41
TABELLE 3: BDI-SCORES	42
TABELLE 4: AKTIVIERUNGSLOCI IN DER INTERAKTION	50
TABELLE 5: AKTIVIERUNGSLOCI T1>T2 SPORTLR	53
TABELLE 6: AKTIVIERUNGSLOCI T2>T1 KONTROLLEN	54
TABELLE 7: SCHMERZBEWERTUNG	55

8. Literaturverzeichnis

- Akil H, Owens C, Gutstein H, Taylor L, Curran E, Watson S. Endogenous opioids: overview and current issues. *Drug Alcohol Depend* 1998; 1-2: 127–140
- Akil H, Watson SJ, Young E, Lewis ME, Khachaturian H, Walker JM. Endogenous opioids: biology and function. *Annu Rev Neurosci* 1984: 223–255
- Amaro E, Barker, GJ. Study design in fMRI: Basic principles. *Brain and cognition* 2006; 60: 220-232
- Andersson JL, Hutton C, Ashburner J, Turner R, Friston K. Modeling geometric deformations in EPI time series. *Neuroimage* 2001; 5: 903–919
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 4: 463–484
- Ashburner J, Barnes G, Chen CC, Daunizeau J, Flandin G, Friston K, Kiebel S, Kilner J, Litvak V, Moran R, Penny W, Rosa M, Stephan K, Gitelman D, Henson R, Hutton C, Glauche V, Mattout J, Phillips C. SPM8 manual. Functional Imaging Laboratory, Institute of Neurology 2008
- Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res. Brain Res Rev* 1996; 3: 229–244
- Bandettini PA, Cox RW. Event-related fMRI contrast when using constant interstimulus interval: theory and experiment. *Magn Reson Med* 2000; 4: 540–548
- Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 1992; 2: 390–397
- Bandler R, Keay KA. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray and the integration of emotional expression. *Prog Brain Res* 1996: 285–300
- Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 2002; Pt 2: 310–319
- Bär KJ, Greiner W, Letsch A, Köbele R, Sauer H. Influence of gender and hemispheric lateralization on heat pain perception in major depression. *J Psychiatr Res* 2003; 4: 345–353

- Baskin DS, Mehler WR, Hosobuchi Y, Richardson DE, Adams JE, Flitter MA. Autopsy analysis of the safety, efficacy and cartography of electrical stimulation of the central gray in humans. *Brain Res* 1986; 2: 231–236
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. "Manual for the Beck Depression Inventory-II". San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1996
- Bement MKH, Sluka KA. Low-intensity exercise reverses chronic muscle pain in the rat in a naloxone-dependent manner. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 9: 1736–1740
- Benedetti F, Arduino C, Costa S, Vighetti S, Tarenzi L, Rainero I, Asteggiano G. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain* 2006; 1-2: 133–144
- Berger BG, Owen DR. Stress reduction and mood enhancement in four exercise modes: Swimming, body conditioning, hatha yoga, and fencing. *Research quarterly for exercise and sport* 1988; 59: 148-159
- Bingel U, Lorenz J, Glauche V, Knab R, Gläscher J, Weiller C, Büchel C. Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *Neuroimage* 2004; 1: 224–232
- Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Büchel C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 2006; 1-2: 8–15
- Black J, Chesher GB, Starmer GA, Egger G. The painlessness of the long distance runner. *Med J Aust* 1979; 11: 522–523
- Blustein JE, McLaughlin M, Hoffman JR. Exercise effects stress-induced analgesia and spatial learning in rats. *Physiol Behav* 2006; 4: 582–586
- Boecker H, Hillman CH, Scheef L, Strüder HK. Functional neuroimaging in exercise and sport sciences. New York: Springer, 2012
- Boecker H, Othman A, Mueckter S, Scheef L, Pensel M, Daamen M, Jankowski J, Schild HH, Tölle TR, Schreckenberger M. Advocating neuroimaging studies of transmitter release in human physical exercise challenges studies. *Open Access J Sports Med* 2010; 1: 167-175
- Boecker H, Sprenger T, Spilker ME, Henriksen G, Koppenhoefer M, Wagner KJ, Valet M, Berthele A, Tölle TR. The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain. *Cereb Cortex* 2008; 11: 2523–2531

- Boivie J, Meyerson BA. A correlative anatomical and clinical study of pain suppression by deep brain stimulation. *Pain* 1982; 2: 113–126
- Bornhövd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Büchel C. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 2002; Pt 6: 1326–1336
- Borsook D, Moulton EA, Tully S, Schmahmann JD, Becerra L. Human cerebellar responses to brush and heat stimuli in healthy and neuropathic pain subjects. *Cerebellum* 2008; 3: 252–272
- Brooks J, Tracey I. From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat* 2005; 1: 19–33
- Büchel C, Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C. Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2002; 3: 970–976
- Bushnell MC, Apkarian AV. Representation of pain in the brain. In: Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th ed. Livingstone, Philadelphia: Elsevier/Churchill, 2006
- Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI, Carrier B. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 14: 7705–7709
- Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 1994; 2: 802–807
- Chen JJ, Pike GB. Origins of the BOLD post-stimulus undershoot. *Neuroimage* 2009; 3: 559–568
- Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 1999; 4: 1934–1943
- Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* 2003; 6: 303–307
- Craig AD. Retrograde analyses of spinothalamic projections in the macaque monkey: input to ventral posterior nuclei. *J Comp Neurol* 2006; 6: 965–978
- Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 2000; 2: 184–190

- Collignon A, Maes F, Delaere D, Vandermeulen D, Suetens P, Marchal G. Automated multi-modality image registration based on information theory. *Information Processing in Medical Imaging* 1995; 3: 263-274
- Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 2004; 2: 189–195
- Davis KD, Wood ML, Crawley AP, Mikulis DJ. fMRI of human somatosensory and cingulate cortex during painful electrical nerve stimulation. *Neuroreport* 1995; 1: 321–325
- Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 1997; 3: 431–445
- Descartes R. *Über den Menschen* (1632). Nach der ersten französischen Ausgabe von 1664 übersetzt und mit einer historischen Einleitung und Anmerkungen versehen von Roths Schuh KE. Heidelberg: Lambert Schneider, 1969
- Droste C, Greenlee MW, Schreck M, Roskamm H. Experimental pain thresholds and plasma beta-endorphin levels during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 3: 334–342
- Dua J, Hargreaves L. Effect of aerobic exercise on negative affect, positive affect, stress, and depression. *Percept Mot Skills* 1992; 2: 355–361
- Duerden EG, Albanese MC. Localization of pain-related brain activation: A meta-analysis of neuroimaging data. *Hum Brain Mapp* 2013; 1: 109–149
- Faria V, Fredrikson M, Furmark T. Imaging the placebo response: a neurofunctional review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 7: 473–485
- Farrell PA. Exercise and endorphins--male responses. *Med Sci Sports Exerc* 1985; 1: 89–93
- Ferretti A, Babiloni C, Gratta CD, Caulo M, Tartaro A, Bonomo L, Rossini PM, Romani GL. Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimuli: an fMRI study. *Neuroimage* 2003; 3: 1625–1638
- Fields HL, Basbaum A, Heinricher MM. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall and Melzack's *Textbook of Pain*, 5th ed. Livingstone, Philadelphia: Elsevier/Churchill, 2006
- Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain* 1997; 2: 116–137

- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 4: 690–699
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach: *Human Brain Mapping* 1994; 2: 189–210
- Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med* 1996; 3: 346–355
- Gläscher J, Gitelman D. Contrast weights in flexible factorial design with multiple groups of subjects. *SPM@ JISCMail*. AC. UK Sml Editor 2008
- Granges G, Littlejohn GO. A comparative study of clinical signs in fibromyalgia/fibrositis syndrome, healthy and exercising subjects. *J Rheumatol* 1993; 2: 344–351
- Head H, Holmes G. Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain* 1911; 34: 102–254
- Herbert H, Saper CB. Organization of medullary adrenergic and noradrenergic projections to the periaqueductal gray matter in the rat. *J Comp Neurol* 1992; 1: 34–52
- Herring MP, Puetz TW, O'Connor PJ, Dishman RK. Effect of exercise training on depressive symptoms among patients with a chronic illness. *Arch Intern Med* 2012; 172: 101
- Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2008; 1: 58–65
- Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH, Bushnell MC. Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol* 2001; 1: 402–411
- Hoffman MD, Hoffman DR. Does aerobic exercise improve pain perception and mood? A review of the evidence related to healthy and chronic pain subjects. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 2: 93–97
- Hoffman MD, Shepanski MA, Ruble SB, Valic Z, Buckwalter JB, Clifford PS. Intensity and duration threshold for aerobic exercise-induced analgesia to pressure pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 7: 1183–1187
- Hoffmann P, Skarphedinsson JO, Delle M, Thorén P. Electrical stimulation of the gastrocnemius muscle in the spontaneously hypertensive rat increases the pain threshold: role of different serotonergic receptors. *Acta Physiol Scand* 1990; 2: 125–131
- Hudson AJ. Pain perception and response: central nervous system mechanisms. *Can J Neurol Sci* 2000; 1: 2–16

- Hu X, Le TH, Uğurbil K. Evaluation of the early response in fMRI in individual subjects using short stimulus duration. *Magn Reson Med* 1997; 6: 877–884
- Ingvar M. Pain and functional imaging. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 1999; 1387: 1347–1358
- Janal MN. Pain sensitivity, mood, and plasma endocrine levels in man following long-distance running. *Pain* 1985 ; 19: 13-25
- Janal MN, Glusman M, Kuhl JP, Clark WC. Are runners stoical? An examination of pain sensitivity in habitual runners and normally active controls. *Pain* 1994; 1: 109–116
- Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 2002; 2: 825–841
- Jezzard P, Clare S. Sources of distortion in functional MRI data. *Hum Brain Mapp* 1999; 2-3: 80–85
- Jones AK, Friston K, Frackowiak RS. Localization of responses to pain in human cerebral cortex. *Science* 1992; 5041: 215–216
- Kanarek RB, Gerstein AV, Wildman RP, Mathes WF, D'Anci KE. Chronic running-wheel activity decreases sensitivity to morphine-induced analgesia in male and female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 1: 19–27
- Kanda M, Nagamine T, Ikeda A, Ohara S, Kunieda T, Fujiwara N, Yazawa S, Sawamoto N, Matsumoto R, Taki W, Shibasaki H. Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human. *Brain Res* 2000; 2: 282–289
- Kemppainen P, Paalasmaa P, Pertovaara A, Alila A, Johansson G. Dexamethasone attenuates exercise-induced dental analgesia in man. *Brain Res* 1990; 1-2: 329–332
- Koltyn KF. Analgesia following exercise: a review. *Sports Med* 2000; 2: 85–98
- Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, Coghill RC. The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 36: 12950–12955
- Koyama Y, Koyama T, Kroncke AP, Coghill RC. Effects of stimulus duration on heat induced pain: the relationship between real-time and post-stimulus pain ratings. *Pain* 2004; 3: 256–266
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 12: 5675–5679

- Kybic J, Thévenaz P, Nirkko A, Unser M. Unwarping of unidirectionally distorted EPI images. *IEEE Trans Med Imaging* 2000; 2: 80–93
- Lassen NA, Ingvar DH. Brain regions involved in voluntary movements as revealed by radioisotopic mapping of CBF or CMR-glucose changes. *Rev Neurol* 1990; 10: 620–625
- Ackenheil M, Stotz G, Dietz-Bauer R, Vossen A. Deutsche Fassung des Mini-International Neuropsychiatric Interview. München: Psychiatrische Universitätsklinik München, 1999
- Lidstone SCC, Stoessl AJ. Understanding the placebo effect: contributions from neuroimaging. *Mol Imaging Biol* 2007; 4: 176–185
- Magerl W, Ali Z, Ellrich J, Meyer RA, Treede RD. C- and A delta-fiber components of heat-evoked cerebral potentials in healthy human subjects. *Pain* 1999; 2: 127–137
- Marek P, Mogil JS, Sternberg WF, Panocka I, Liebeskind JC. N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist MK-801 blocks non-opioid stress-induced analgesia. II. Comparison across three swim-stress paradigms in selectively bred mice. *Brain Res* 1992; 1-2: 197–203
- Mathes WF, Kanarek RB. Wheel running attenuates the antinociceptive properties of morphine and its metabolite, morphine-6-glucuronide, in rats. *Physiol Behav* 2001; 1-2: 245–251
- Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, Befort K, Dierich A, Le Meur M, Dollé P, Tzavara E, Hanoune J, Roques BP, Kieffer BL. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature* 1996; 6603: 819–823
- Mayer DJ, Price DD. Central nervous system mechanisms of analgesia. *Pain* 1976; 4: 379–404
- Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage* 1995; 2: 89
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 3: 277–299
- Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. *The skin senses* 1968: 423–443
- Menon RS, Ogawa S, Hu X, Strupp JP, Anderson P, Uğurbil K. BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magn Reson Med* 1995; 3: 453–459
- Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 6: 355–474

- Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976; 1: 35–44
- Mortimer M, Pernold G, Wiktorin C. Low back pain in a general population. Natural course and influence of physical exercise—a 5-year follow-up of the Musculoskeletal Intervention Center-Norrtälje Study. *Spine* 2006; 31: 3045-3051
- Moulton EA, Schmahmann JD, Becerra L, Borsook D. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? *Brain Res Rev* 2010; 1: 14–27
- Neumann NU, Frasch K. Die Bedeutung regelmässiger körperlicher Aktivität für Gesundheit und Wohlbefinden. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 45: 2387–2391
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 24: 9868–9872
- Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 1993; 3: 803–812
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 1: 97–113
- Penny WD, Holmes AP, Friston KJ. Random effects analysis. *Human brain function* 2003: 843-850
- Pernold G, Mortimer M, Wiktorin C, Tornqvist EW, Vingård E. Neck/shoulder disorders in a general population. Natural course and influence of physical exercise: a 5-year follow-up. *Spine* 2005; 30: E363
- Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol* 2001; 5: 569–611
- Petruzzello SJ, Landers DM, Hatfield BD, Kubitz KA, Salazar W. A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise. Outcomes and mechanisms. *Sports Med* 1991; 3: 143–182
- Peyron R, Frot M, Schneider F, Garcia-Larrea L, Mertens P, Barral FG, Sindou M, Laurent B, Mauguière F. Role of operculoinsular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *Neuroimage* 2002; 3: 1336–1346

- Peyron R, García-Larrea L, Grégoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, Mauguière F, Michel D, Laurent B. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 1999; 122: 1765–1780
- Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 2000; 10: 263–288
- Ploner M, Schmitz F, Freund HJ, Schnitzler A. Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J Neurophysiol* 1999; 82: 3100–3104
- Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P. Temporal and intensity coding of pain in human cortex. *J Neurophysiol* 1998; 80: 3312–3320
- Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000; 287: 1769–1772
- Price DD. *Psychological and neural mechanisms of Pain*. New York: Raven Press, 1988
- Price DD, Dubner R. Mechanisms of first and second pain in the peripheral and central nervous systems. *J Invest Dermatol* 1977; 68: 167–171
- Price DD, Verne GN, Schwartz JM. Plasticity in brain processing and modulation of pain. *Prog Brain Res* 2006; 162: 333–352
- Raichle ME, Grubb RL, Gado MH, Eichling JO, Ter-Pogossian MM. Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. In vivo studies in man. *Arch Neurol* 1976; 33: 523–526
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 276: 968–971
- Raynor K, Kong H, Chen Y, Yasuda K, Yu L, Bell GI, Reisine T. Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu-opioid receptors. *Mol Pharmacol* 1994; 66: 330–334
- Rizvi TA, Ennis M, Behbehani MM, Shipley MT. Connections between the central nucleus of the amygdala and the midbrain periaqueductal gray: topography and reciprocity. *J Comp Neurol* 1991; 312: 121–131
- Romano JM, Turner JA. Chronic pain and depression: does the evidence support a relationship? *Psychol Bull* 1985; 98: 18–34
- Roy M, Piché M, Chen JI, Peretz I, Rainville P. Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 20900–20905

- Salmon P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clin Psychol Rev* 2001; 1: 33–61
- Sandkühler J. The organization and function of endogenous antinociceptive systems. *Prog Neurobiol* 1996; 1: 49–81
- Scheef L, Jankowski J, Daamen M, Weyer G, Klingenberg M, Renner J, Mueckter S, Schürmann B, Musshoff F, Wagner M, Schild HH, Zimmer A, Boecker H. An fMRI study on the acute effects of exercise on pain processing in trained athletes. *Pain* 2012; 8: 1702–1714
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, Schmidt RF. *Physiologie des Menschen*. Heidelberg: Springer, 2010
- Schmidt, Metzler KH, Metzler P. *Wortschatztest (WST)*. Weinheim Beltz, 1992
- Sheps DS, Adams KF, Hinderliter A, Price C, Bissette J, Orlando G, Margolis B, Koch G. Endorphins are related to pain perception in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 6: 523–527
- Shyu BC, Andersson SA, Thorén P. Endorphin mediated increase in pain threshold induced by long-lasting exercise in rats. *Life Sci* 1982; 10: 833–840
- Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 2004; 5661: 1157–1162
- Strigo IA, Simmons AN, Matthews SC, Craig ADB, Paulus MP. Association of major depressive disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 11: 1275–1284
- Sprenger T, Valet M, Boecker H, Henriksen G, Spilker ME, Willoch F, Wagner KJ, Wester HJ, Tölle TR. Opioidergic activation in the medial pain system after heat pain. *Pain* 2006; 1-2: 63–67
- Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991; 4999: 1355–1358
- Tendzegolskis Z, Viru A, Orlova E. Exercise-induced changes of endorphin contents in hypothalamus, hypophysis, adrenals and blood plasma. *Int J Sports Med* 1991; 5: 495–497
- Timmermann L, Ploner M, Haucke K, Schmitz F, Baltissen R, Schnitzler A. Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 2001; 3: 1499–1503

- Tracey I, Becerra L, Chang I, Breiter H, Jenkins L, Borsook D, González RG. Noxious hot and cold stimulation produce common patterns of brain activation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2000; 2: 159–162
- Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007; 3: 377–391
- Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS, Matthews PM. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci* 2002; 7: 2748–2752
- Treede RD, Apkarian AV, Bromm B, Greenspan JD, Lenz FA. Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain* 2000; 2: 113–119
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain* 1999; 2-3: 105–111
- Turner R, Jezzard P, Wen H, Kwong KK, Le Bihan D, Zeffiro T, Balaban RS. Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn Reson Med* 1993; 2: 277–279
- Valet M, Sprenger T, Boecker H, Wiloach F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tölle TR. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain* 2004; 3: 399–408
- Valet M, Sprenger T, Tölle TR. Untersuchungen zur zerebralen Verarbeitung von Schmerzen mit funktioneller Bildgebung. *Schmerz* 2010; 2: 114–121
- Villemure C, Bushnell MC. Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain* 2002; 3: 195–199
- Vogt BA, Berger GR, Derbyshire SWG. Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex. *Eur J Neurosci* 2003; 11: 3134–3144
- Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK. Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 26: 11056–11061
- Worsley KJ, Liao CH, Aston J, Petre V, Duncan GH, Morales F, Evans AC. A general statistical analysis for fMRI data. *Neuroimage* 2002; 1: 1–15
- Yaksh TL. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 8: 329–337
- Zelman DC, Howland EW, Nichols SN, Cleeland CS. The effects of induced mood on laboratory pain. *Pain* 1991; 1: 105–111

Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001; 292: 311–315

Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, Nichols TE, Stohler CS. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci* 2005; 25: 7754–7762

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Henning Boecker für die Bereitstellung dieser spannenden Arbeit und für die engmaschige Betreuung im gesamten Verlauf meiner Dissertation.

Bei der BONFOR-Kommission möchte ich mich für die generöse materielle und ideelle Förderung bedanken.

Bei Herrn Dipl.-Psych. Marcel Daamen, Herrn Dr. med. Dipl. Phys. Lukas Scheef und Herrn cand. med. Max Pensel möchte ich mich für die technische und methodische Unterstützung und für die Zusammenarbeit bedanken.

Bei Herrn Univ.-Prof. Heiko Strüder, Herrn Dr. Helge Knigge und Frau Dr. Dr. Sandra Rojas an der Deutschen Sporthochschule Köln möchte ich mich für die enge Zusammenarbeit und für die erstklassige sportliche Betreuung der Probanden bedanken.

Bei Frau Dipl.-Psych. Valentina Reich möchte ich mich für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken.

Abschließend möchte ich mich bei den Probanden dieser Studie für ihre Teilnahme bedanken.